

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, LETRAS E CIÊNCIAS HUMANAS
DEPARTAMENTO DE FILOSOFIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FILOSOFIA

LUCAS RAFAEL GONÇALVES FERREIRA

Filosofia da Edição Genômica:
Reduccionismo e Experimentalismo em Engenharia Genética

São Paulo
2021

LUCAS RAFAEL GONÇALVES FERREIRA

Filosofia da Edição Genômica:
Reduccionismo e Experimentalismo em Engenharia Genética

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Filosofia do Departamento de Filosofia da Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Filosofia.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Frota Pessoa Junior.

São Paulo
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo

Ff Ferreira, Lucas
 Filosofia da Edição Genômica: Reduccionismo e
Experimentalismo em Engenharia Genética / Lucas
Ferreira; orientador Osvaldo Pessoa - São Paulo,
2021.
 106 f.

 Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Filosofia,
Letras e Ciências Humanas da Universidade de São
Paulo. Departamento de Filosofia. Área de
concentração: Filosofia.

 1. Filosofia da Ciência. 2. Filosofia da Biologia.
3. Engenharia Genética. 4. Edição genômica. I.
Pessoa, Osvaldo , orient. II. Título.

FERREIRA, L. R. G. **Filosofia da Edição Genômica**: Reduccionismo e Experimentalismo em Engenharia Genética. 2021. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marco Antonio Corrêa Varella
IP-USP

Julgamento:

Prof. Dr. Charbel Niño El-Hani
UFBA

Julgamento:

Prof. Dr. Maurício de Carvalho Ramos
DF-USP

Julgamento:

RESUMO

FERREIRA, L. R. G. **Filosofia da Edição Genômica: Reduccionismo e Experimentalismo em Engenharia Genética.** 2021. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

A proposta desta dissertação é refletir filosoficamente sobre os desenvolvimentos contemporâneos da engenharia genética e biologia sintética, especialmente após o surgimento da técnica CRISPR para edição de genomas em 2012, aqui chamada de edição genômica. Para isso, retornamos ao debate sobre o reduccionismo epistemológico e antirreduccionismo em filosofia da ciência e como a edição genômica contribui para as discussões. Também a partir da prática laboratorial da edição genômica revisitamos a filosofia do experimento científico, sob a ótica do “novo experimentalismo” em filosofia da ciência. A partir dessas reflexões, delineamos o que seria o programa de pesquisa da edição genômica e fundamentamos o chamado argumento experimental em defesa do reduccionismo epistemológico. Por fim, o trabalho propõe a necessidade de que a reflexão filosófica em filosofia da biologia ocorra sob a luz das novas tecnologias de engenharia genética e biologia sintética, levando em conta tanto a ciência enquanto representação quanto a ciência enquanto intervenção.

Palavras-chave: Filosofia da Ciência. Filosofia da Biologia. Engenharia Genética. Edição genômica. Biologia Sintética. CRISPR.

ABSTRACT

FERREIRA, L. R. G. **Philosophy of Genome Editing: Reductionism and Experimentalism in Genetic Engineering.** 2021. Dissertação (Mestrado em Filosofia) – Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2021.

The purpose of this dissertation is to reflect philosophically on contemporary developments in genetic engineering and synthetic biology, especially after the emergence of the CRISPR technique for genome editing in 2012, here called experimental genetics. To this end, we return to the debate about epistemological reductionism and anti-reductionism in the philosophy of science and how experimental genetics contributes to the discussions. Also, from the laboratory practice of experimental genetics, we revisit the philosophy of scientific experiment, from the perspective of the “new experimentalism” in the philosophy of science. From these reflections we outline what would be the experimental genetics research program, we base the so-called experimental argument in defense of epistemological reductionism. Finally, the paper proposes the need for philosophical reflection in the philosophy of biology to take place in the light of new technologies of genetic engineering and synthetic biology, taking into account both science as representation and science as intervention.

Keywords: Philosophy of Science. Philosophy of Biology. Genetic engineering. Genome Editing. Synthetic biology. CRISPR.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	7
----------	------------------------	----------

PARTE UM: EDIÇÃO GENÔMICA E OS PROGRAMAS DE PESQUISA (REPRESENTAR)

2	O CRISPR E A EDIÇÃO GENÔMICA.....	11
2.1	O nascimento do CRISPR	11
2.2	Reescrevendo o Código Genético e criando vida sintética	20
2.3	Intervenções no genoma humano	25
3	EXPLICAÇÕES REDUCIONISTAS NA EDIÇÃO GENÔMICA	32
3.1	Reduccionismo e Antirreduccionismo em Filosofia da Ciência	32
3.2	Reduccionismo Ontológico versus Reduccionismo Epistemológico	36
3.3	A <i>strong reduction</i> de Sahotra Sarkar.....	38
3.4	A <i>ontic account</i> das explicações redutivas de Marie Kaiser	39
3.5	Explicações reducionistas na edição genômica	49
4	A EDIÇÃO GENÔMICA ENQUANTO PROGRAMA DE PESQUISA	53
4.1	A metodologia dos programas de pesquisa científicos de Lakatos	53
4.2	A edição genômica enquanto Programa de Pesquisa.....	57
4.3	O argumento experimental em defesa do reduccionismo epistemológico	63

PARTE DOIS: EDIÇÃO GENÔMICA E OS SISTEMAS EXPERIMENTAIS (INTERVIR)

5	FILOSOFIA DO EXPERIMENTO CIENTÍFICO.....	66
5.1	O novo experimentalismo em filosofia da ciência.....	66
5.2	Os Sistemas Experimentais.....	72
5.3	A estabilidade e a reprodutibilidade dos experimentos científicos	77

5.4 Representação e Intervenção em edição genômica.....	81
6. ANÁLISE DE UM SISTEMA EXPERIMENTAL DE EDIÇÃO GENÔMICA.....	85
6.1 A criação dos macacos transgênicos	85
6.2 Considerações filosóficas sobre o experimento	91

PARTE TRÊS: CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONDIÇÕES DE FALSEABILIDADE DA ANÁLISE E POSSÍVEIS	
OBJEÇÕES	96
7.1 Objeções ao argumento experimental	96
7.2 Objeções à edição genômica enquanto Programa de Pesquisa	97
7.3 Objeções à abordagem dos sistemas experimentais em edição genômica	98
8 CONCLUSÃO.....	99
REFERÊNCIAS	101

1 INTRODUÇÃO

“If we are to achieve things never before accomplished, we must employ methods never before attempted” – Francis Bacon

Com a publicação do modelo de dupla hélice do DNA em 1953, por Watson-Crick, a biologia entra em uma nova fase. Inicia-se uma corrida para entender como funciona a informação genética e o código genético é decifrado experimentalmente ao longo da década 1960. A partir da década de 1970 surgem tecnologias de DNA recombinante, que permitem a produção de proteínas humanas sintéticas para uso médico, como o hormônio do crescimento e a insulina. Inicia-se a era da biotecnologia.

No século XXI, os cientistas podem não apenas estudar genes e o DNA, mas também manipulá-los diretamente para a solução de quebra-cabeças, criação de novos fenômenos biológicos e, conseqüentemente, o desenvolvimento da ciência e tecnologia.

Com efeito, a grande área da engenharia genética, biologia molecular, biologia sintética e biotecnologia passa por uma nova fase após o desenvolvimento das técnicas baseadas no CRISPR/Cas9 para edição genômica. Essa nova técnica gerou, após sua publicação em 2012, uma rápida expansão no campo, multiplicando pesquisas, produção acadêmica e patentes. Baratearam-se custos ao mesmo tempo que se reduziu o tempo experimental, com ganho na acurácia e eficiência na manipulação e edição do DNA. Muitos autores acreditam que ela proporcionou uma das maiores mudanças no campo da biologia experimental e engenharia genética até então.

A possibilidade de um controle nunca visto sobre a Vida, possibilitado pelas tecnologias recentes de engenharia genética, tem causado diversas reações. Otimismo em uns e temor em outros. Porém, os campos de engenharia genética, edição de genomas e biologia sintética, que chamaremos aqui de edição genômica, se desenvolveram a tal ponto que, em poucos anos, biotecnologias que antes pareciam provenientes da ficção científica se tornarão realidade em nosso tempo de vida.

Desde sua inauguração como técnica de engenharia genética, houve uma explosão de produção acadêmica com o CRISPR. Pesquisadores aderiram ao seu uso muito rapidamente, e passaram a publicar seus resultados inovadores em pouco

tempo, além de diversas pesquisas no sentido de tentar aprimorar a técnica em si, desenvolvendo novos usos e diminuindo os custos.

Acreditamos que essa transformação na prática científica pode lançar luz sobre alguns dos problemas em filosofia da ciência. Muitos dos problemas clássicos da filosofia da ciência foram tratados a partir da física. No entanto, a física clássica já não desperta interesse filosófico, e a física moderna é pouco acessível ao não especialista. O estado atual da edição genômica, por outro lado, pode ser uma ponte importante para a discussão de alguns problemas relevantes em filosofia da ciência. Discutiremos principalmente o reducionismo, os programas de pesquisa científicos, o novo experimentalismo, abordagem dos sistemas experimentais em história e filosofia da ciência. Um conhecimento geral de biologia é suficiente para compreender a maior parte das teses discutidas neste trabalho.

Dois conceitos são relevantes ao trabalho, os de causa próxima e causa remota, introduzidos por Ernst Mayr (1961). Para Mayr, explicações históricas e evolutivas configuram as causas últimas. A biologia evolutiva explica como estruturas surgiram através do tempo, evolutivamente, nas espécies, seja por seleção natural, deriva gênica ou outros mecanismos. Já as causas próximas buscam explicações sobre o desenvolvimento dos organismos individualmente, sua genética e interação com ambiente, durante o tempo de vida do organismo. A ontogenia trata das causas próximas. Nesse sentido, a pesquisa típica da edição genômica visa obter conhecimento sobre as causas próximas do desenvolvimento dos organismos, bem como desenvolver novos fenômenos biológicos por vias da biotecnologia. De modo que a edição genômica trata primariamente das causas próximas, e é desse tipo de abordagem que trataremos aqui.

Na segunda seção, apresentamos um apanhado histórico geral e recente da criação do CRISPR e de alguns desdobramentos em biologia molecular, genômica, biologia sintética, biotecnologia. Utilizaremos o termo guarda-chuva *edição genômica* para denominar esse campo interdisciplinar, mas temos em mente especialmente as áreas de pesquisa que se desenvolveram em decorrência da engenharia genética ou da tecnologia CRISPR e como parte de seu aparato ou em torno de técnicas de biologia sintética de edição de genomas. Discutiremos também as aplicações atuais e futuras do CRISPR, tentando demonstrar o impacto dessa tecnologia na prática científica.

Na terceira seção, discutiremos um pouco sobre o papel do reducionismo e das explicações reducionistas, e como elas ocorrem na prática científica da edição genômica. Apresentaremos algumas das concepções correntes em filosofia da ciência do que é o reducionismo.

Na quarta seção, discutiremos a estrutura dos programas científicos. Apresentamos a tese de que a edição genômica pode ser vista enquanto um programa científico emergente e independente. Também apresentamos o *argumento experimental em defesa do reducionismo epistemológico*, a partir da análise da prática experimental em edição genômica.

Na quinta seção, apresentamos o Novo Experimentalismo em filosofia da ciência, e a filosofia do experimento científico, e como podemos analisar a edição genômica a partir da perspectiva da virada experimental em filosofia da ciência. Também exploramos como a abordagem dos sistemas experimentais pode ser aplicada à edição genômica.

Na sexta seção, apresentamos um estudo específico em edição genômica: a criação de macacos transgênicos que carregam um gene de neurodesenvolvimento humano, e fazemos uma análise de tal experimentos a partir da abordagem do Novo Experimentalismo.

Na sétima seção, apresentamos as condições de falseabilidade das teses defendidas no presente trabalho, bem como respostas a possíveis objeções.

De modo que, objetivamos aqui demonstrar como a edição genômica pode ser compreendida como um novo programa de pesquisa, que abriga em seu núcleo duro uma heurística tanto reducionista quanto experimentalista, buscando as causas próximas do desenvolvimento dos organismos. Acreditamos que a edição genômica deve ocupar lugar de destaque entre os programas de pesquisa biológicos e biomédicos, exercendo um papel complementar com programas de pesquisa baseados em ciência de dados. Terminamos, assim, nosso projeto de uma filosofia da ciência descritiva, delineando algumas das características relevantes desse programa de pesquisa emergente chamado aqui de *edição genômica*.

**PARTE UM: EDIÇÃO GENÔMICA E OS PROGRAMAS DE PESQUISA
(REPRESENTAR)**

2 O CRISPR E A EDIÇÃO GENÔMICA

“What I cannot create, I do not understand” – Richard Feynman

2.1 O nascimento do CRISPR

Chamar uma nova tecnologia de “revolucionária” se tornou um chavão no jornalismo científico. A palavra frequentemente é utilizada para qualquer descoberta de média importância, muitas que ainda nem foram adequadamente confirmadas. Porém, excessos à parte, de tempos em tempos a ciência se depara com certas mudanças no aparato experimental que de fato têm o potencial não somente de transformar a prática científica, mas de trazer impactos sociais significativos. Acreditamos que a edição genômica é uma dessas tecnologias genuinamente transformadoras.

Gatos que brilham no escuro, ratos com orelhas nas costas, animais supermusculosos. Existem diversos exemplos bizarros do que a engenharia genética pode criar. Porém, o impacto e o potencial dessa tecnologia vão muito além dessas curiosidades. Pretendemos, neste trabalho, demonstrar como as mudanças nas tecnologias de engenharia genética têm transformado a maneira de fazer biologia experimental, mudando a maneira de formular e testar hipóteses, e como a possibilidade de controle dos genomas inaugurou um novo programa de pesquisa científico.

Mas a engenharia genética em si é uma novidade antiga. As tecnologias de DNA recombinante já existem desde a década de 70, e alimentos transgênicos estão liberados para consumo há mais de 30 anos. O que mudou? Por que uma nova reflexão sobre engenharia genética é necessária?

O que mudou o jogo foi a chegada da tecnologia CRISPR. Ela permite não somente as alterações pontuais, mas grandes mudanças em todo o genoma que está sendo estudado.

A técnica para CRISPR foi publicada pela primeira vez em 2012, como desdobramento de quase 10 anos de pesquisa em ciência básica. O estudo se iniciou com uma tentativa de compreender o sistema imunológico de bactérias e arqueobactérias, e como esses procaríotos se defendem das infecções por vírus bacteriófagos. Uma vez descoberto que existia um sistema de defesa nas bactérias

contra infecções, *i.e.*, imunidade adaptativa, cientistas passaram a pesquisar esse sistema, ainda sem fazer ideia da biotecnologia para edição genômica que surgiria depois.

Assim, foi detectada uma região no genoma das bactérias que apresentava um curioso padrão de repetições palindrômicas. Tais regiões foram batizadas de *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR), ou na tradução *Repetições Palindrômicas Curtas Regularmente Intercaladas em grupos*, e fazem parte do sistema imunológico adaptativo das bactérias. Elas armazenam informações sobre os vírus patógenos que já infectaram a bactéria.

Quando uma bactéria é infectada por um vírus bacteriófago e sobrevive, ela pode armazenar um trecho correspondente ao genoma do vírus que a infectou nas regiões CRISPR. Esses trechos de DNA exógeno ficam depositados entre as repetições palindrômicas. Essa parte do genoma das bactérias funciona como um cartão de vacinação, onde existe um registro dos diferentes vírus que já infectaram a célula.

Depois da descoberta da região CRISPR, detectaram-se também as proteínas associadas àqueles *loci*, batizadas de *CRISPR Associated Proteins* (Cas). Existem dezenas de proteínas Cas, e pesquisas demonstram que existem aproximadamente 65 grupos distintos dessas proteínas, podendo ser classificadas entre 23-45 famílias, dependendo do critério de classificação (MAKAROVA; KOONIN, 2015). Porém, a mais importante delas é a Cas9, que tem a função de fazer a clivagem do material genético de vírus invasores a partir da sequência previamente armazenada na região CRISPR do genoma bacteriano, evitando assim maiores danos à estrutura da bactéria. A Cas9 funciona como uma tesoura de DNA, e está na base de todas as tecnologias derivadas dessa técnica. Portanto, quando nos referimos à tecnologia CRISPR, estaremos utilizando o nome popularizado, uma vez que a base da tecnologia são modificações da proteína CRISPR/Cas9 e não da região CRISPR do genoma das bactérias.

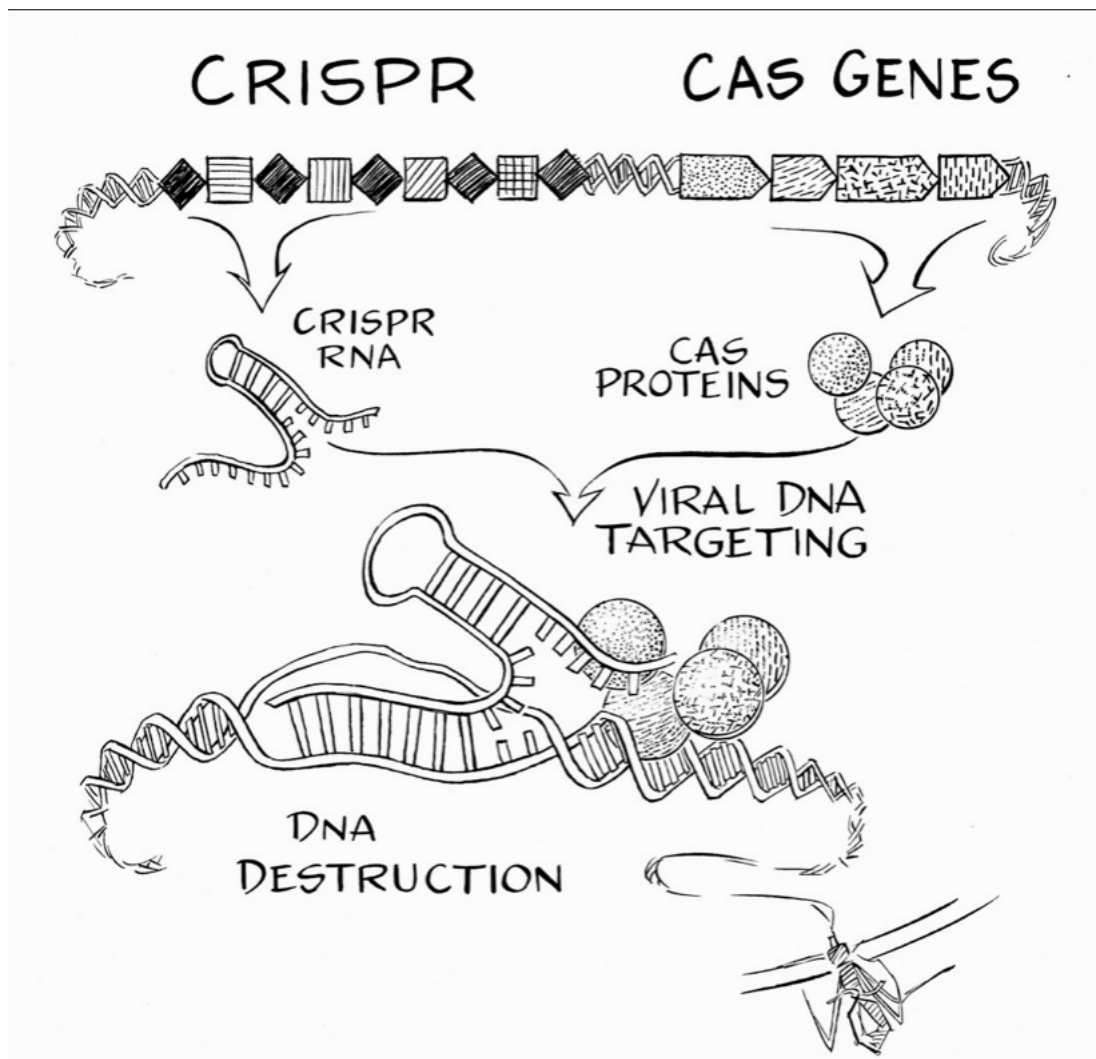
Porém, a Cas9 não corta qualquer DNA indiscriminadamente. Ela somente funciona em conjunto com um RNAGuia. E esse RNAGuia, associado ao CRISPR, replica trechos do genoma dos vírus. Assim, a Cas9 somente corta DNA de vírus que já estão armazenados entre as regiões CRISPR. O sistema CRISPR, dessa forma, se constitui em um genuíno sistema imune adaptativo, proporcionando uma ferramenta de combate aos bacteriófagos. Na Figura 1, temos uma representação gráfica de

como a Cas9 atua em conjunto com o RNAguia para realizar a clivagem do DNA do vírus invasor.

Assim, o desenvolvimento de uma ferramenta de clivagem de DNA, a partir do sistema imune adaptativo das bactérias, foi uma interessante serendipidade. Conforme afirma uma das pesquisadoras que desenvolveram a técnica:

Em uma reviravolta interessante do destino, a pesquisa básica sobre um sistema imune adaptativo em bactérias levou à inovadora tecnologia de engenharia genômica conhecida como CRISPR-Cas9. Experimentos focadas no entendimento de como as bactérias adquirem resistência a vírus, usando *loci* genômicos conhecidos como *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR), levaram ao descobrimento da enzima CRISPR associated (Cas) de clivagem de DNA guiada por RNA, chamada de Cas9 (DOUDNA, 2015, p. 791).

Figura 1 – Sistema CRISPR/Cas9



Fonte: Doudna e Sternberg (2017).

Como se pode ver, a verdadeira estrela do processo é a proteína Cas9, uma tesoura de DNA natural, sendo que as regiões CRISPR existem apenas para guiar a Cas9 para fazer o corte no lugar certo. Após a compreensão do mecanismo, o desenvolvimento da tecnologia surgiu em pouco tempo. A publicação decisiva veio em 17 de agosto de 2012, na revista Science: “A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity” (JINEK et al., 2012). Nesse artigo, as pesquisadoras descrevem o funcionamento da proteína CRISPR/Cas9, e como, a partir da programação do RNAguia, a Cas9 poderia ser utilizada como ferramenta de edição genética.

Como então funciona a tecnologia popularmente conhecida como CRISPR? O segredo está na reprogramação do RNAguia. Como vimos, a Cas9 só funciona com um endereço certo, uma fita de RNAguia com pelo menos 20 bases nitrogenadas em sequência. Nas bactérias, o RNAguia sempre corresponde ao DNA dos vírus bacteriófagos, porém, em laboratório é possível programar o RNAguia para qualquer região do genoma que se queira. É possível escolher onde a tesoura corta com a precisão de até um nucleotídeo. Com técnicas suplementares, é possível inserir novos trechos de DNA no exato local onde a Cas/9 realizou o corte inicial.

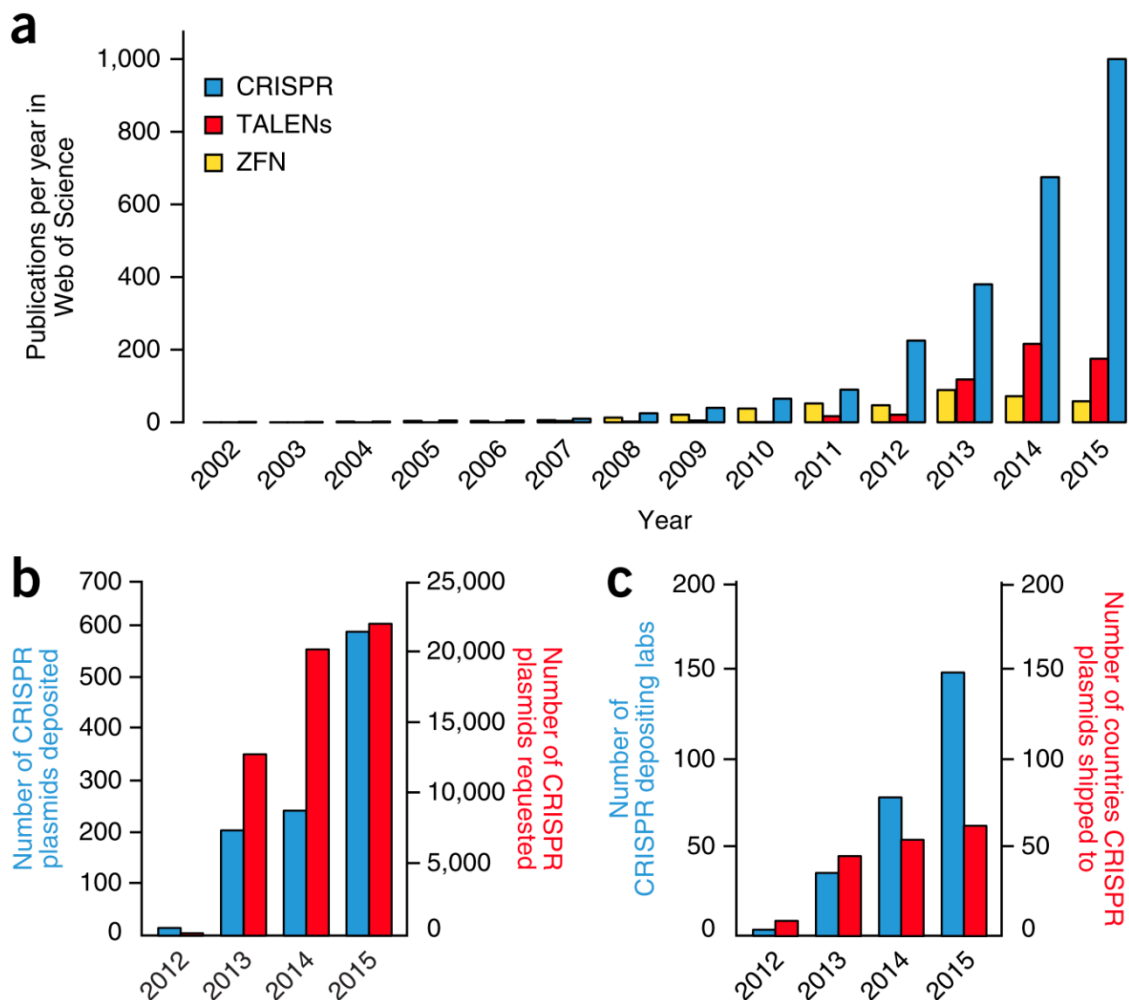
A tecnologia CRISPR se popularizou com velocidade nos laboratórios de biologia molecular. Em poucos anos, em grande parte pela facilidade, baixo custo e precisão que o CRISPR permite. Muitos autores acreditam que ela proporcionou uma das maiores mudanças no campo da biologia experimental e engenharia genética até então. O CRISPR não é a primeira técnica de manipulação da informação genética. As técnicas de DNA recombinante surgiram na década de 1970 e mais recentemente houve outras tecnologias viáveis, como o ZNF (*zinc fingers*) e o TALENs. Porém, diferentemente dessas tecnologias tradicionais, o CRISPR pode ser aplicado em praticamente qualquer tipo de célula animal ou vegetal, com usos já comprovados em bactérias, fungos, plantas e seres humanos.

Possivelmente qualquer forma de vida baseada em DNA ou RNA pode ser modificada com o uso do CRISPR. Conforme nos informam Riordan et al. (2015), podemos resumir as vantagens do CRISPR em alguns princípios: (i) o CRISPR pode ser utilizado em praticamente qualquer célula de bactéria, planta ou animal, inclusive em seres humanos; (ii) ela pode ser usada com precisão em qualquer região do genoma, podendo desativar, substituir ou modificar qualquer gene, inclusive inserindo *tags* moleculares, e outras formas de marcação úteis na biologia molecular; (iii) alta

eficiência e efetividade das alterações genéticas. Isso quer dizer que amplas varreduras não são necessárias, uma vez que as alterações são precisas e eficientes; (iv) as alterações genéticas feitas utilizando a técnica CRISPR não deixam nenhum rastro de DNA estrangeiro no genoma modificado; (v) as ferramentas para uso da técnica são simples de se utilizar, baratas e amplamente disponíveis; (vi) a técnica CRISPR pode ser utilizada, sem maiores complicações, na edição de embriões, podendo assim influenciar em todo o desenvolvimento dos organismos estudados.

O Gráfico 1, retirado da revista *Nature*, mostra em números o impacto do CRISPR na produção científica.

Gráfico 1 – Impacto do CRISPR na produção científica



(A) Publicações anuais que citam o CRISPR; (B) Número de plasmídeos contendo CRISPR depositados / Número de Plasmídeos Solicitados; (C) Número de Laboratórios que depositaram CRISPR / Número de Países que receberam plasmídeos de CRISPR;

Fonte: Barrangou e Doudna (2016, p. 935).

A diferença de preço e disponibilidade de uso entre o CRISPR e as tecnologias anteriores é significativa. Por exemplo, uma faixa de ZNF custava em torno de US\$5.000,00 para encomenda em laboratório, com um significativo tempo de espera. O pacote de proteínas do CRISPR/Cas9 custa 150 vezes menos, em torno de US\$30,00 e com muito mais rapidez na entrega (PARINGTON, 2016). Isso permitiu a democratização do acesso e a possibilidade de fazer engenharia genética em quase qualquer laboratório. O baixo custo explica em parte a rápida popularização da tecnologia em laboratórios em todo o mundo.

O uso do CRISPR não se restringe ao meio acadêmico e às pesquisas em ciências básicas. Agropecuária e agroindústria vêm desenvolvendo lavouras para uso comercial alegando aumento da produtividade, resistência à seca (BELHAJ et al., 2015), além de incrementos em propriedades nutricionais (RICROCH; HÉNARD-DAMAVE, 2016). O desenvolvimento comercial de linhagens modificadas de milho (SVITASHEV et al., 2016) e soja (LI et al., 2015) mostram a rápida aderência do mercado ao uso da tecnologia derivada do CRISPR.

Outro sinal do impacto da edição de genomas foi o anúncio da gigante de agronegócio Dupont, que assinou um acordo com a empresa Caribou Biosciences, fundada por uma das inventoras do CRISPR, Jeniffer Doudna, para desenvolver tecnologia para produção agrária (REGALADO, 2015). A empresa já está utilizando a tecnologia para desenvolvimento de milho e trigo modificados para serem resistentes à seca. As linhagens modificadas terão reprodução como linhas híbridas, sendo que as plantas híbridas, em geral, são mais vigorosas e podem ter uma produtividade na lavoura de 10% a 15% maior (PARINGTON, 2016).

Algumas das discussões em torno da modificação de organismos pelo CRISPR vêm da própria definição do que conta ou não como *genetically modified organisms* (GMO). Sabemos que a modificação do genoma com CRISPR não deixa rastros de DNA estrangeiro no genoma modificado. Existem linhagens de batata e banana que estão sendo modificadas para receberem resistência à infecção por fungos. Porém, as modificações que geram essa resistência aos fungos foram baseadas em mutações encontradas em plantas selvagens, na natureza, mas não nas plantas domesticadas para consumo humano.

Também tem se desenvolvido o uso da engenharia genética para combate a zoonoses por via de controle de vetores, o que demonstra o interesse no CRISPR pelo setor público. A malária tem sido uma das zoonoses mais abordadas pelos

pesquisadores, uma vez que o controle dos vetores que carregam o *plasmodium* (protozoário causador da malária) poderia em tese erradicar a doença em seres humanos.

A ideia é utilizar a engenharia do CRISPR para impregnar a população dos vetores da malária (o mosquito *Anopheles gambiae*) com um gene de interesse. E, com esse gene, inserir uma técnica, também desenvolvida com CRISPR, chamada *Gene Drive*, pela qual se aumenta a taxa de transmissão de determinado gene durante a reprodução. Essas taxas de transmissão chegam a mais de 90%, em uma direta violação da Segunda Lei de Mendel, a lei da segregação independente dos pares de genes (ESVELT et al., 2014; GANTZ et al., 2015; DICARLO et al., 2015).

Assim, é possível inserir um gene com altas taxas de transmissão que promova a resistência ao *plasmodium*. Outra estratégia seria inserir um gene recessivo para esterilidade nas fêmeas, que se espalharia e causaria a extinção do *Anopheles* e a erradicação da malária.

De uma forma ou de outra, com o *Gene Drive* é possível, utilizando-se de um pequeno número de organismos modificados, impregnar toda a população selvagem em poucas gerações. Essa estratégia ainda não foi implementada, porém, os *Anopheles* modificados pelo CRISPR já existem em laboratório e as alterações implementadas no genoma se comportam como esperado. Seu uso ainda está em discussão, e nunca uma mudança genética em uma espécie livre nessa escala foi feita:

Não obstante o potencial do *Gene Drive* baseado em CRISPR para controlar a disseminação de vetores de doenças, como em qualquer tecnologia nascente, a implementação bem-sucedida em larga escala exigirá avanços científicos (notadamente em relação à contenção biológica e eficiência do efeito desejado), bem como aprovação regulatória e aceitação pública (BARRANGOU; DOUDNA, 2016, p. 938, tradução nossa).

Outro uso da tecnologia CRISPR que está em discussão é o desenvolvimento de organismos modificados para testes em laboratórios que sejam melhores modelos experimentais. Trata-se de editar genoma de camundongos, porcos e até primatas, para que esses animais ofereçam melhores modelos biológicos para desenvolvimento de medicamentos e outros tratamentos para uso humano.

Afirmamos aqui que a edição genômica trata principalmente de desvendar as causas próximas e as relações entre genomas e fenótipos nos organismos. Porém, outro aspecto igualmente importante compõe esse programa de pesquisa: a criação

de fenômenos biológicos. Desde a década de 70, a biologia e a genética molecular passaram a não apenas representar os sistemas biológicos, mas também intervir neles e criar fenômenos biológicos, e o escopo dessa intervenção se aprofundou com as possibilidades criadas pela tecnologia CRISPR.

Estamos começando a compreender como o CRISPR e outras biotecnologias estão mudando o campo de pesquisa básica em biologia molecular. Transformou não apenas os produtos da biotecnologia, mas também a maneira de fazer e testar hipóteses e como conduzimos os experimentos. Tomemos como exemplo o experimento em que uma equipe de 20 cientistas chineses inseriu um gene humano ligado ao desenvolvimento cerebral em embriões de macaco-rhesus (SHI et al., 2019). Tendo em vista que o tamanho e a cognição do cérebro são as características importantes que distinguem os humanos dos demais primatas, a possibilidade de avaliar o efeito do gene MCPH1 no desenvolvimento embrionário e cognitivo de um macaco-rhesus pode nos revelar muitas informações cruciais sobre o neurodesenvolvimento humano e o papel desse gene nesse processo.

Outra estratégia de intervenção genética é a alteração intrauterina (ALAPATI et al., 2019). Pesquisadores fizeram alteração do gene responsável pelo desenvolvimento da fibrose cística (uma das poucas doenças monogênicas de interesse humano) em fetos de ratos:

Usando um sistema de localização fluorescente feito com CRISPR, demonstramos a entrega precisamente cronometrada dos reagentes para edição de genes CRISPR-Cas9 no líquido uterino intra-amniótico, durante o desenvolvimento fetal, resultando em edição genética específica e dirigida em pulmões fetais (ALAPATI et al., 2019, p. 8, tradução nossa).

Dessa forma, conseguiram evitar a doença pulmonar, que geralmente causa morte perinatal devido à falência respiratória. O diferencial dessa abordagem foi que ela foi tecido-específica. Não foi uma edição do genoma do embrião, mas a edição intrauterina do feto do camundongo de laboratório já parcialmente desenvolvido. Tal abordagem permite uma alteração mais cirúrgica da edição, mudando o gene de interesse somente no tecido de interesse. Isso diminui o risco de efeitos adversos não planejados, e configura outra ferramenta de pesquisa para compreensão da função dos genes, quando isolado em tecidos específicos, em organismos vivos.

Apesar do rápido desenvolvimento dos usos do CRISPR em diversas áreas, o uso clínico de terapia gênica ainda precisa superar diversas barreiras:

Antes que as terapias gênicas baseadas em CRISPR possam ser testadas em ensaios clínicos humanos, várias questões práticas e técnicas precisam ser superadas, incluindo: primeiro, estabelecer e atingir metas de precisão e eficiência de clivagem e reparo no nível de populações celulares; segundo, obter métodos de entrega eficientes para tipos específicos de células, tecidos ou órgãos; terceiro, entender como controlar as diversas vias de reparo molecular; e quarto, definir e prever os resultados da mutação (BARRANGOU; DOUDNA, 2016, p. 937, tradução nossa).

Outra barreira, ainda maior do que a terapia gênica, e que está ainda mais distante devido às diversas implicações éticas, políticas e antropológicas, seria o uso do CRISPR para edição de genoma em embriões humanos. A perspectiva do melhoramento humano via edição genômica pode parecer, à primeira vista, o desdobramento lógico do desenvolvimento da terapia gênica, porém, desperta uma série de questões:

Não obstante a promessa de edição de genoma por técnicas de RNA programado na terapia em células somáticas, uma questão chave pendente é se as aplicações em zigotos e células germinativas humanas devem ser consideradas à luz das questões éticas associadas. O ritmo de progresso da ciência é mais rápido do que a nossa capacidade regulatória; tal questão está sendo abordado pela comunidade científica, juntamente com as principais partes interessadas (BARRANGOU; DOUDNA, 2016, p. 938, tradução nossa).

Por tudo isso, parece justo afirmar que, desde o desenvolvimento da tecnologia CRISPR, o campo da edição genômica tem sido um dos mais dinâmicos no desenvolvimento de novos conhecimentos. Conforme editorial da revista *Science* dedicado ao tema, parece ser essa a percepção da comunidade científica, sintetizada por Wiedenheft, pesquisador da *Montana State University*: “Eu não acho que exista qualquer outro exemplo de algum campo científico que avança tão rapidamente” (PENNISI, 2013, p. 836, tradução nossa).

Esse também é o entendimento das *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine*, que publicaram, em 2017, o consenso produzido no *International Summit on Gene Editing*, em Washington:

O desenvolvimento do CRISPR/Cas9 revolucionou a ciência da edição de genes e genomas, e a ciência básica está avançando de forma extremamente rápida, com sistemas adicionais baseados em CRISPR sendo desenvolvidos e implementados com diversas finalidades. Diferentes espécies de bactérias apresentam sistemas CRISPR ligeiramente diferentes, e embora o sistema CRISPR/Cas9 seja atualmente o mais amplamente utilizado por sua simplicidade, sistemas alternativos estão sendo desenvolvidos e fornecerão maior flexibilidade na metodologia (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE, 2017, p. 50, tradução nossa).

A importância do CRISPR, tanto para a ciência básica quanto para a ciência aplicada, está clara para todos os envolvidos. Houve uma renovação tanto dos

métodos de pesquisa quanto dos objetivos a serem alcançados. Experimentar com genomas hoje se tornou algo quase trivial, de maneira que podemos criar fenômenos biológicos e reescrever o código genético com facilidade.

Chamamos, assim, essas pesquisas associadas ao CRISPR de edição genômica. Entendemos que esse campo tem várias reflexões filosóficas a nos oferecer.

2.2 Reescrevendo o Código Genético e criando vida sintética

Além do CRISPR, outros sistemas experimentais que permitem a criação de fenômenos biológicos são aqueles relacionados à biologia sintética. A biologia sintética (SynBio) é um campo multidisciplinar da ciência, que envolve o redesenho de organismos naturais, gerando modificações com aplicação práticas úteis ou projetando-os para terem novas habilidades.

A biologia sintética desenvolveu outra maneira radical de intervenção na natureza, a subversão do código genético. Insatisfeita com apenas reescrever certos genes, a biologia sintética foi além, e pretende rescrever o próprio código genético.

Mas não se trata de apenas desativar ou reescrever genes, mas sim de alterar a própria composição do DNA, e alterar o significado do código genético. É possível a inserção dentro de genomas funcionantes de novas bases de DNA que não as 4 (A-C-T-G) encontradas na natureza. Também já foram realizadas mudanças na própria estrutura da dupla hélice do DNA, introduzindo proteínas que não incidem na natureza, criando um código genético artificial, com novos aminoácidos possíveis. Outras estratégias envolvem a modificação do código genético, de modo a produzir aminoácidos adicionais, que não são codificados no código genético natural (PARINGTON, 2016).

Essa estratégia já vem sendo utilizada na modificação do código genético das *E. Coli*. Sabemos que o código genético é redundante, porém, não ambíguo. Ou seja, mais de um códon codificam o mesmo aminoácido, porém, nenhum códon codifica mais do que um aminoácido.

Assim, possuímos 64 arranjos de códons para os 20 aminoácidos. Podemos, com o CRISPR, fazer alterações no código genético da bactéria para produzir novos aminoácidos. Para isso, podemos inicialmente remover um dos stop códons – o UAG – do genoma, e substituí-lo pelo UAA, em todo o genoma da bactéria. Isso pode ser

feito com o CRISPR sem maiores dificuldades. Assim você “libera” o códon UAG do genoma para exercer uma nova função. Com um RNAt alterado é possível que o códon UAG faça a síntese de um aminoácido diferente dos 20 aminoácidos sintetizados normalmente pelo aparato celular. Esse tipo especial de RNA transportador vai adicionar aminoácidos diferentes e específicos, previamente determinados pelo experimentador. Um aminoácido que não é encontrado naturalmente na natureza, e que não é sintetizado nos códigos genéticos naturais. Após isso, a bactéria pode ser utilizada como base de síntese de proteínas sintéticas não-naturais, inserindo esse aminoácido nas proteínas.

Essas são mudanças que abarcam todo o genoma da bactéria modificada. A partir dessa abordagem, é possível introduzir funcionalidades novas nos organismos. Esse é um campo de progressão da edição genômica, explorar quais tipos de novas funcionalidades podem ser inseridas nos organismos, e quais novas funções podem ser desenvolvidas para essas proteínas sintéticas (PARINGTON, 2016).

Nesse contexto, temos o exemplo a equipe liderada por George Church que alterou o genoma de bactérias *E. Coli*. Eles conseguiram alterar 42 genes da bactéria a partir de mudanças nos códons que não geraram mudanças nos aminoácidos traduzidos pelos códons. Como o código genético é redundante, o efeito foi uma alteração em 24% do genoma da *E. Coli*; a síntese de proteínas da cepa alterada é idêntica à das cepas originais. A equipe trabalha agora para utilizar os códons liberados para inserir novos aminoácidos. Isso pode tornar as bactérias capazes de sintetizar proteínas com outras estruturas e aminoácidos que não os 20 originais, caso sejam utilizados RNAs transportadores modificados, que utilizam os códons redundantes para inserir outros aminoácidos que não os originais.

Além da utilização da redundância natural do código genético, cientistas estão trabalhando no desenvolvimento do xenoDNA, ou XNA, que incorpora novos nucleotídeos sintéticos na molécula de DNA. O número nucleotídeos sintéticos já foi dobrado com o chamado Sistema Hachimoji de nucleotídeos, tanto de DNA quanto de RNA (*hachimoji* quer dizer “oito letras” em japonês). O sistema utiliza os 4 nucleotídeos naturais com outros 4 nucleotídeos sintéticos, o que aumenta a capacidade e a densidade de informação em uma molécula de DNA sintético:

Nós descrevemos sistemas semelhantes a DNA e RNA construídos a partir de oito “letras” de nucleotídeos (daí o nome “hachimoji”) que formam quatro pares ortogonais. Esses sistemas sintéticos atendem aos requisitos estruturais necessários para suportar a evolução darwiniana, incluindo uma coluna de polieletrólito, estabilidade

termodinâmica previsível e blocos estereorregulares que se ajustam a um cristal aperiódico de Schrödinger. Os parâmetros termodinâmicos medidos preveem a estabilidade dos pares de hachimoji, permitindo que o DNA de hachimoji aumente a densidade de informações do DNA natural (HOSHIKA et al., 2019, p. 884).

Os nucleotídeos exógenos são compatíveis com todas as funções celulares, e podem ser transcritas em RNA, aumentando a caixa de ferramentas da biologia sintética, para futuras aplicações.

Qual a importância então de um novo código genético e do xenoDNA? Qual sua aplicação prática? Desenvolvimento de novas proteínas de interesse biomédico. A possibilidade de produzir proteínas terapêuticas com aminoácidos não naturais pode significar avanços tanto para pesquisa básica quanto para pesquisa biomédica aplicada e desenvolvimento de tratamentos. Ao adicionarmos tipos inteiramente novos de grupos às proteínas, podemos não apenas otimizar atividades já existentes, mas adicionar funções completamente novas. Assim, podemos transformar bactérias modificadas em “fundições vivas”, produzindo novos tipos de produtos, enzimas, polímeros ou materiais, combinando aminoácidos sintéticos e naturais (BIELLO, 2015).

A biologia sintética pode desenvolver novas funções biológicas e gerar novos usos para bactérias, que vão desde produção de combustíveis, à síntese de material de construção, comida, etc. (PARINGTON, 2016), inclusive criação de animais resistentes a infecções, com novas ferramentas imunológicas.

Ao associar a inserção de novos aminoácidos, aproveitando-se da redundância do código genético, junto com a inserção das 4 novas bases de DNA, as possibilidades de reescrita do código genético são amplas. A produção de novas proteínas sintéticas e diferentes compostos de interesse tornam a biologia sintética uma ciência de possibilidades de desenvolvimento. Exemplos de aplicações práticas envolvem: novos tipos de antibióticos, alimentos, medicamentos, ou novos materiais químicos para produção industrial de roupas e edifícios.

Pela similaridade de estratégias, métodos e usos combinados do CRISPR com as estratégias de biologia sintética, utilizaremos o termo edição genômica para designar tanto a os sistemas experimentais do CRISPR, quanto os sistemas experimentais de biologia sintética. Mas reescrever o código genético ainda não é o desenrolar mais dramático da criação de fenômenos biológicos via edição genômica. Talvez seja a criação das primeiras formas de vida sintéticas.

“What I cannot create, I do not understand” é uma das frases famosas do físico Richard Feynman. Primeiramente aplicada à compreensão de sistemas físicos, tal frase poderia descrever bem a filosofia das equipes que trabalham com a criação de vida sintética, com o objetivo de melhor compreender a vida natural.

Recentemente, um desses esforços foi frutífero, e um grupo de cientistas conseguiu em laboratório reconstruir um cepa do vírus da varíola que já estava extinta (NOYCE; LEDERMAN; EVANS, 2018) com o uso do CRISPR. A reconstrução foi com o propósito de otimizar a produção da vacina.

No entanto, não podemos considerar a ressuscitação de um vírus extinto como criação de vida sintética propriamente dita. Mas esse passo já foi dado pelos pioneiros da biologia sintética.

Após cerca de 15 anos trabalhando com criação de DNA sintético e modificação de microrganismos, a equipe de pesquisa liderada por Craig Venter fez vários avanços no desenvolvimento de vida sintética.

Em 2010, eles criaram por meios químicos, a partir de carboidratos (pentoses), moléculas sintéticas de DNA. Sequenciaram o genoma da bactéria *Mycoplasma mycoides* e o sintetizaram artificialmente. Inseriram a cópia sintética desenvolvida no laboratório em uma célula de *Mycoplasma capriolum* que havia sido esvaziada de DNA. A bactéria sintética passou a se comportar como o *Mycoplasma mycoides*, se tornando assim a primeira forma de vida sintética, quebrando a corrente ininterrupta de bilhões de anos que liga todos os organismos vivos ao ancestral comum de toda vida na terra (GIBSON et al., 2010). A bactéria foi batizada de JCVI-syn1.0.

Além da criação das primeiras formas de vida com DNA sintético, a equipe de Venter também criou uma bactéria com genoma artificial, que não foi copiado de outra espécie, e sim editado e criado em laboratório. Essa nova espécie foi criada com o menor genoma para um organismo livre (excluindo parasitas intracelulares obrigatórios, como vírus e outros). O genoma artificial foi construído escolhendo-se os genes mais elementares para que uma bactéria pudesse sobreviver, excluindo genes não essenciais. O mínimo de genes que um organismo possui hoje é 473, no genoma da bactéria sintética batizada de JCVI-syn3.0. Além dos 473 genes, ela carrega codificada em seu DNA o alfabeto com números e pontuações, os nomes em forma codificada dos 46 criadores, 3 citações literárias e o endereço de e-mail da célula (HUTCHISON et al., 2016).

Porém, a biologia sintética não se limita aos procariotos. Existem esforços na tentativa de criar leveduras sintéticas, que são eucariotos unicelulares. A biologia molecular das leveduras é muito mais complexa do que a de bactérias e, como eucariotas, muito mais próximas do ser humano. Um time liderado por Jef Boek publicou o experimento no qual foi criado, por meios artificiais, uma versão sintética do cromossomo 9 do *Saccharomyces cerevisiae* (ANNALURU et al., 2014). Como uma cópia completa do cromossomo 9 seria muito dispendiosa, o time optou por uma abordagem de melhor custo-benefício. Eles removeram grandes porções do *junk DNA* e removeram vários íntrons. O experimento foi crucial também para testar se o *junk DNA* e os íntrons são de fato essenciais para o funcionamento do genoma. A equipe introduziu o cromossomo 9 sintético e modificado nas células de leveduras que haviam tido seus cromossomos 9 naturais previamente retirados. Como o relatório do experimento revela, mais de 50.000 pares de bases foram deletados, inseridos ou sofreram alguma forma de modificação. Considerando que o cromossomo 9 tem 250.000 pares de bases, as mudanças foram significativas. Todavia, as células com o cromossomo sintético cresceram e se reproduziram normalmente (ANNALURU et al., 2014).

O projeto de Boek continua, e agora visa sintetizar o primeiro genoma completo de eucarioto, chamado de *Synthetic Yeast 2.0 project* (Sc2.0). Inclui múltiplas equipes ao redor do mundo. Nessa segunda fase, eles já sintetizaram 6 dos 16 cromossomos da levedura, e estão trabalhando ativamente nos outros. Um aspecto interessante do projeto é como a leitura e construção de genomas permite experimentação através da inversão da ordem dos genes, deleção e conexão de segmentos de DNA. De fato, o genoma é completamente customizável, como o relatório do projeto expõe:

Genomas sintetizados quimicamente como Sc2.0 são totalmente customizáveis e permitem que os experimentalistas façam perguntas, de outra maneira intratáveis sobre a estrutura, função e evolução dos cromossomos com uma estratégia de baixo para cima (*bottom-up*) (RICHARDSON et al., 2017, p. 1).

A infância do CRISPR está marcada por muito otimismo e controvérsias, bem como pelas intervenções radicais na linguagem da vida promovidas pela biologia sintética.

Muitos desenvolvimentos ocorreram desde então, e a história do CRISPR se desenrola com muita velocidade. Muitos dos fenômenos criados com a edição genômica são controversos, porém, poucos temas científicos levantam tantos debates

quanto a possibilidade de intervenção direta nos genomas humanos e a criação de seres humanos geneticamente modificados.

2.3 Intervenções no genoma humano

A possibilidade de interferirmos no genoma humano, para corrigir genes patogênicos, tem sido um sonho da medicina desde que iniciamos a compreensão da relação entre a genética e as diversas patologias.

Além da possibilidade da utilização do CRISPR para criação de modelos animais, criação de modelos fisiopatológicos e uso da investigação para descobertas da fisiologia, podemos utilizar os modelos desenvolvidos com CRISPR para desenvolver novos tratamentos e novas formas de diagnóstico.

Porém, existe também a possibilidade do uso direto do CRISPR na forma da modificação dos genomas humanos, para a realização da terapia gênica. Para que as terapias gênicas sejam realizadas, devemos levar em conta o estado atual de compreensão da genômica humana e da sua ligação com a fisiopatologia das diversas doenças. Após a compreensão dessa relação, a dificuldade seguinte é como estruturar uma terapia efetiva a partir do CRISPR.

Em se falando de terapia gênica com CRISPR, a edição genômica promete tratamentos com possibilidade de transformar a vida de pacientes, e nos casos de algumas doenças, a possibilidade de curas completas que salvam vidas.

O maior impacto da tecnologia CRISPR no desenvolvimento de tratamentos médicos se dará, obviamente, na pesquisa de doenças genéticas, notadamente nas chamadas doenças monogênicas. A maior facilidade será em relação às doenças genéticas do sangue, pela facilidade de aplicação do CRISPR ao tecido sanguíneo. É possível a remoção da medula óssea e a correção do defeito genético. Isso seria feito com a modificação das linhagens de células tronco que produzem as células do sangue, e substituindo o tecido com a mutação patogênica pelo tecido geneticamente modificado saudável, possibilitando assim a cura de muitas doenças genéticas do sangue. Porém, a estratégia para terapia gênica em tecidos sólidos ainda é um desafio.

Os usos das tecnologias de edição gênica são variados, com potencial de impacto médico, político e econômico. Todos esses usos são relevantes e requerem reflexões filosóficas. Dentro dessa perspectiva, por ora é necessário focar em um dos

usos mais controversos das tecnologias de engenharia genética: a edição do genoma humano.

A essa altura é importante diferenciarmos alguns conceitos que são abarcados pelo termo “edição genômica”: (a) terapia gênica em células somáticas (não herdáveis); (b) terapia gênica em células germinativas (herdáveis); (c) edição terapêutica de embriões humanos; e (d) melhoramento humano genético (edição genômica não-terapêutica em linhagem somática, germinativa ou embrião).

Em geral, terapia gênica em células somáticas (não-herdáveis) é amplamente aceita pela comunidade médica e científica como moral. Muitos consideram que não seja muito diferente de qualquer outra forma de tratamento:

(...) parece haver um amplo consenso internacional, decorrente de décadas de pesquisas e ensaios clínicos com terapia gênica, que uma intervenção em células somáticas realizada para modificar a composição genética de uma pessoa para fins de tratamento de doenças não é apenas permissível, mas encorajada, desde que se prove segura e eficaz (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE, 2017 p. 112, tradução nossa).

O transplante de medula óssea, que vem sendo realizado de maneira bem-sucedida há décadas, introduz células de doadores com um genoma diferente do receptor, que passam a integrar o corpo do paciente e a produzir suas células do sangue. Essa situação cria o que chamamos de quimerismo, um organismo com dois genomas circulando (o genoma do receptor nas células somáticas, e o genoma do doador nas células do sangue). Não foram levantadas objeções mais sérias ao transplante de medula óssea do ponto de vista bioético. Inclusive, a terapia gênica com CRISPR em células somáticas já é usada para tratamento de certas formas de imunodeficiência congênita, sem que se tenha questionado a legitimidade desses tipos de terapias (DE RAVIN et al., 2016).

Entretanto, o consenso desaparece quando passamos da terapêutica para o melhoramento. Podemos considerar que atualmente o melhoramento humano *lato sensu* já acontece. Pode-se inclusive considerar uma escala do mais trivial ao mais radical: do tingimento de cabelo, hipertrofia muscular com uso de anabolizantes, cirurgia plástica cosmética, à edição do genoma humano.

Outras ações entram na categoria de medidas preventivas, mas que de certo modo são também um tipo de melhoramento humano, como o fortalecimento do sistema imune através da vacinação. A vacinação entraria numa zona cinzenta no espectro que vai do puramente terapêutico/regenerativo/preventivo ao puro

melhoramento humano. Outros exemplos são as cirurgias de correção de catarata com implante de lentes intraoculares (LIO), que aumentam a acuidade visual do paciente acima do que ele poderia ter naturalmente, mesmo antes da doença, além de serem equipadas com um filtro de proteção contra radiação ultravioleta.

No momento, a única barreira que impede a ampla experimentação gênica com células de linhagens germinativas e embriões humanos são restrições éticas e recomendações da própria comunidade acadêmica. O documento mais importante que traz recomendações éticas sobre o tema é o já citado consenso do *Committee on Human Gene Editing* das *National Academies of Sciences, Engineering and Medicine* dos EUA. O consenso foi publicado pela instituição em 2017 e traz diversas recomendações, inclusive a proposta de moratória das pesquisas com CRISPR em embriões humanos. É importante lembrar que essa moratória não tem poder regulatório, e as agências não têm legitimidade jurídica para fazer cumprir suas determinações, nem no âmbito nacional nem no internacional.

A regulação do uso e manipulação gênica varia muito entre os países e há pelo menos 4 países com projetos de regulamentação das pesquisas com edição genômica humana:

Até o momento, quatro países (Suécia, Reino Unido, Japão e China) aprovaram protocolos de pesquisas de edição de genoma com CRISPR em embriões humanos, com outras jurisdições considerando tal aprovação. Enquanto isso, os ensaios clínicos em andamento que testam terapias com células-tronco hematopoiéticas e iPSC (células tronco pluripotentes induzidas) preparam o terreno para as terapias gênicas da próxima geração e mudam o paradigma em favor das alternativas envolvendo edição do genoma (BARRANGOU; DOUDNA, 2016, p. 938, tradução nossa).

Entre as recomendações mais importantes do Comitê sobre edição gênica encontramos a que regula o uso de edição genômica para terapia gênica em linhagens germinativas:

À luz das preocupações técnicas e sociais envolvidas, o comitê concluiu que os ensaios clínicos com edição de genoma de linhagens germinativas poderiam ser permitidos, mas somente após mais pesquisas voltadas a satisfazer os padrões de risco/benefício envolvidos em pesquisas clínicas, mesmo assim, apenas por razões imperiosas e sob supervisão estrita. Seria essencial que esta pesquisa fosse abordada com cautela, e que ela continuasse sob ampla discussão pública (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE, 2017 p. 5, tradução nossa).

Já em relação ao uso não terapêutico, mas para melhoramento humano, o comitê sugere que mais discussões são necessárias:

O comitê recomenda que a edição do genoma para outros fins que não o tratamento ou a prevenção de doenças e deficiências não deva prosseguir neste momento, e que

é essencial que essas discussões públicas precedam quaisquer decisões sobre se ou como realizar ensaios clínicos de tais aplicações (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE, 2017, p. 7, tradução nossa).

Percebemos que a comunidade acadêmica, em geral, e o Comitê, em particular, têm se posicionado de forma cautelosa em relação às possibilidades de intervenção no genoma humano. Porém, os transumanistas levantam uma importante objeção à cautela e à moratória, e defendem uma postura diferente em relação às tecnologias emergentes.

Em 18 de abril de 2015, uma equipe de 16 cientistas chineses publicou, em um periódico científico virtual gratuito (*open access*) chamado *Protein and Cell*, o primeiro trabalho em que se utilizou a tecnologia derivada do CRISPR para edição de genoma em embriões humanos: “CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes” (LIANG et al., 2015). À publicação da equipe chinesa seguiu-se uma avalanche de críticas da comunidade científica. As críticas abordavam tanto aspectos éticos quanto técnicos da experimentação e edição genômica em seres humanos. Os zigotos foram descartados ao final da pesquisa.

Com esse artigo, ficou demonstrado que a edição do genoma humano não só é possível, como também não apresenta nenhuma dificuldade em especial. Com o CRISPR é possível alterar-se virtualmente qualquer segmento do genoma humano, ativar/desativar qualquer gene e inserir trechos extragenômicos nos cromossomos humanos, alterar mediadores epigenéticos e interferir em proteínas reguladoras. É possível fazer isso conservando-se todas as facilidades, baixo custo e acurácia já descritos da técnica CRISPR.

Após essa primeira incursão na modificação de genomas humanos em linhagens germinativas, tivemos o infame caso do médico chinês He Jiankui, que efetuou a primeira modificação genômica em seres humanos, implantando um suposto gene de resistência ao vírus do HIV em bebês na China. As duas primeiras crianças com genoma editado por CRISPR nasceram em 18 de outubro de 2018. Dr. He apresentou seu achado em um fórum em Hong Kong em novembro de 2018, desencadeando uma série de críticas da comunidade científica.

É quase um consenso que a ação de He foi precipitada, sintetizada pela resposta de uma das cientistas presentes na conferência: “Tendo escutado o Dr. He, só posso concluir que isso foi equivocado, prematuro, desnecessário e em grande parte inútil” (CYRANOSKI, 2018, tradução nossa).

Porém, independentemente da maneira como a primeira criação de seres humanos geneticamente modificados ocorreu e de todas as válidas críticas ao processo, existe um grupo de filósofos que defende que esse tipo de intervenção deve ser feito, desde que com o cuidado e preparos necessários. Essa filosofia é conhecida como transumanismo.

O transumanismo é um termo amplo, que traduz várias correntes de pensamento que se desenvolveram a partir da década de 1980. Defende uma abordagem interdisciplinar para a compreensão e a avaliação de oportunidades para melhoramento humano e aprimoramento da condição humana, que se abriram com os avanços tecnológicos (BOSTROM, 2003). Especial atenção é dedicada às tecnologias atuais, como engenharia genética, tecnologia da informação, nanotecnologia, bem como tecnologias futuras ou emergentes.

Entre os temas de interesse do transumanismo incluem-se o aumento da expectativa de vida, a erradicação de doenças, a supressão de formas de sofrimento desnecessárias, bem como o melhoramento intelectual, físico e emocional do ser humano. O transumanismo é um herdeiro do pensamento humanista e utilitarista, conforme afirma Nick Bostrom:

O transumanismo tem raízes no pensamento humanista secular, porém, é mais radical na medida em que defende não apenas os meios tradicionais de melhorar a natureza humana, como educação e refinamento cultural, mas também a aplicação direta da medicina e da tecnologia para superar alguns dos nossos limites biológicos básicos (BOSTROM, 2003, p. 494, tradução nossa).

Em relação à moratória proposta para pesquisas de edição genômica em embriões, os autores transumanistas argumentam contra o que chamam de viés cognitivo da preferência pelo *status quo*. Afirmam que qualquer decisão de parar as pesquisas deve ser comparada aos benefícios potenciais que elas trariam na cura de doenças e redução do sofrimento humano. Logo, é uma decisão que carrega certo fardo e deve estar muito bem fundamentada:

(...) a engenharia genética possui um grande potencial para aliviar o sofrimento humano desnecessário. Todos os dias que a introdução de melhorias genéticas humanas é postergada é um dia de perda de potencial individual e cultural, e um dia de tormento para muitos dos infelizes acometidos por doenças potencialmente preveníveis. Visto sob esta ótica, os defensores da proibição ou da moratória na modificação genética humana devem assumir um pesado ônus da prova para que a balança da razão se incline a seu favor. Transumanistas concluem que tal prova não foi adequadamente demonstrada (BOSTROM, 2003, p. 499, tradução nossa).

Um dos pontos centrais dessa filosofia é o entendimento de que o uso responsável da tecnologia e outros meios racionais pode eventualmente levar a humanidade a atingir a chamada condição pós-humana.

A filosofia transumanista contrasta com outras filosofias morais que propõem uma atitude cautelosa em relação a novas tecnologias. O pensamento transumanista propõe uma abordagem mais receptiva em relação à política tecnológica:

Certos tipos de objeções contra modificações de linhagens germinativas não são muito valorizados por um interlocutor transumanista. Por exemplo, objeções baseadas na ideia de que há algo inerentemente errado ou moralmente suspeito no uso da ciência para manipular a natureza humana são consideradas, pelos transumanistas, como equivocadas. Além disso, os transumanistas enfatizam que certas preocupações específicas sobre aspectos arriscados das melhorias genéticas, mesmo quando tais preocupações são legítimas, devem ser julgadas em comparação com os enormes benefícios potenciais que poderiam advir da tecnologia genética empregada com sucesso (BOSTROM, 2003, p. 497, tradução nossa).

Fica claro o otimismo com que os transumanistas defendem a edição genômica. Seria possível imaginar que, conforme o aperfeiçoamento das técnicas de edição genômica, o melhoramento humano se tornaria cada vez mais aceitável e o otimismo transumanista se tornaria hegemônico? O *Committee on Human Gene Editing* refletiu sobre essa possibilidade e concluiu:

Conforme a edição de genoma humano melhora tecnologicamente, existem motivos para acreditar que os riscos à saúde e à segurança dos indivíduos diminuirão. Se esses riscos se tornarem mínimos, pode-se supor que os benefícios potenciais exigidos para justificar seu uso também diminuirão. Assim, à medida que a tecnologia melhora, sua aplicação pode estender-se de doenças graves a doenças menos graves, à prevenção e, a longo prazo, ao melhoramento humano, nos termos em que seja definido (NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING AND MEDICINE, 2017, p. 115, tradução nossa).

Alguns transumanistas argumentam inclusive que o melhoramento humano não só é desejável como tem se tornado imperativo. As transformações que a própria espécie humana está causando, como as mudanças climáticas ou a colonização de Marte, requerem que façamos melhoramentos artificiais na espécie (BOSTROM, 2003). E argumentam que não devemos deixar que as mudanças na espécie humana fiquem a cargo do lento processo de mutações espontâneas aleatórias combinadas com o processo de seleção natural.

A existência de tecnologias viáveis de edição gênica nos força a discutir as nuances de até onde ir com a modificação de genomas humanos. Especialistas parecem concordar que não existem maiores problemas com a terapia gênica em células somáticas, apesar de existirem naturalistas que consideram qualquer forma

de modificação genética um pecado grave contra a natureza e uma perversão da dignidade da vida e da pessoa humana. Outros grupos, mais próximos dos transumanistas, recusam-se a reconhecer qualquer sacralidade do genoma humano, e entendem que o genoma nada mais é que um hardware à disposição, para ser atualizado, melhorado, consertado e modificado. Conforme vimos, os transumanistas inclusive consideram que seria irracional e imoral a não utilização de tecnologia de edição de genomas humanos para curar e tratar doenças genéticas.

Independente da posição que se tome sobre a edição de genomas humanos, todos parecem concordar que esse é um dos grandes temas do nosso tempo, e os debates provavelmente não irão arrefecer num futuro próximo.

O caso altamente controverso do Dr. He nos dá algumas lições importantes. Nem tudo são flores quanto o assunto é edição gênica. Ao que tudo indica, o suposto benefício de imunização contra o vírus HIV não se concretizou após análise genética das gêmeas, após o nascimento. Aparentemente, existem mecanismos de reparação que poderiam estar presentes e em ação, que reparam as alterações introduzidas, diminuindo, assim, muito da efetividade das intervenções do CRISPR.

Outra lição importante foi a prisão do Dr. He e seu posterior banimento da comunidade científica, por experimentação com linhagens germinativas humanas, sem o respeito às fases necessárias para pesquisa em seres humanos.

3 EXPLICAÇÕES REDUCIONISTAS NA EDIÇÃO GENÔMICA

“Reductionism is one of those things, like sin, that is only mentioned by people who are against it” – Richard Dawkins

3.1 Reduccionismo e Antirreduccionismo em Filosofia da Ciência

O reduccionismo em filosofia da ciência é a tese de que a investigação científica em um domínio da natureza (e seus respectivos conceitos, leis e teorias) pode ser explicada e compreendida por conceitos de um outro domínio mais fundamental na escala (NAGEL, 1961; SARKAR, 2005). Nessa compreensão clássica, a química poderia ser reduzida a explicações da física fundamental, e a biologia poderia ser reduzida em termos de química e física. A termodinâmica poderia ser reduzida à teoria cinética, bem como a genética mendeliana seria reduzida à genética molecular.

Discussões sobre a relevância dos diferentes níveis na escala são muito comuns, tanto na filosofia da ciência, quanto nas ciências em si. A visão de uma natureza hierarquizada em diferentes níveis de organização, do nível mais fundamental para os níveis mais altos, está no cerne do pensamento biológico. É frequente, em livros didáticos de biologia, a apresentação dos níveis de organização biológica, e as relações entre eles. Por exemplo, no livro didático *Biologia de Campbell* (REECE et al., 2015), o capítulo 1 apresenta a organização da vida de maneira descendente, rumo aos níveis fundamentais de organização da vida. Esses níveis, do menos fundamental ao mais fundamental, são: (1) biosfera, (2) ecossistemas, (3) comunidades, (4) populações, (5) organismos, (6) órgãos e sistemas de órgãos, (7) tecidos, (8) células, (9) organelas e, finalmente, (10) moléculas. Muitos autores consideram o nível molecular como o nível fundamental da biologia, outras defendem a redução da biologia molecular em química e física. E, a partir do movimento contrário, encontramos os tipos mais comuns de explicações redutivas na biologia, *e.g.*, explicamos as organelas em termos moleculares, explicamos o comportamento celular a partir do funcionamento das organelas, explicamos o funcionamento dos tecidos em termos do comportamento celular, daí em diante.

Logo, a noção de uma natureza organizada e hierarquizada em níveis tem profunda raiz no pensamento científico e biológico.

O dogma central da biologia molecular foi uma das bases da biologia no século XX, e pode ser entendido como o programa de pesquisa que fundamenta o *reducionismo genético*, *i.e.*, a tentativa de explicar a fenogênese (produção de fenótipos) com base no conceito de gene, genoma e biologia molecular. Esse programa de pesquisa pode ser sintetizado pela frase do eminente reducionista Francis Crick: “O objetivo do movimento moderno na biologia é explicar toda a biologia em termos de física e química” (CRICK, 1966, p. 10 apud KAISER, 2015, p. 59, tradução nossa).

Certamente, o reducionismo não fica restrito somente aos ramos experimentais da biologia, como a biologia molecular. O pensamento evolutivo também tem uma vertente reducionista chamada de *selecionismo de gene*, pressuposto implícito da genética de populações, conforme explica David Hull:

O *selecionismo de genes* é uma forma extrema de reducionismo. Um reducionista tradicional insiste que uma espécie nada mais é do que os organismos que a compõem e as relações entre eles. Um organismo, por sua vez, nada mais é do que todas as células, tecidos e assim por diante que as compõem e as relações entre elas. De acordo com os *selecionistas de genes*, as espécies devem ser tratadas como se fossem nada mais que genomas. (...), a maior parte do trabalho em genética populacional desde a sua concepção tem sido implicitamente *selecionista de genes* (HULL, 1988, p. 422, tradução nossa).

Contudo, nem todos aceitam a redução da biologia em termos da física e da química. Os programas de pesquisa reducionistas, apesar de terem sido progressivos em termos de descobertas científicas ao longo do século XX, vêm sofrendo críticas e reinterpretções na era pós-genômica. Controvérsias entre o reducionismo e antirreducionismo estão em alta nas discussões científicas. Defensores e detratores disputam a hegemonia em várias ciências e na filosofia. Para citar alguns, temos controvérsias entre biologia celular e suas partes moleculares, neurônios e populações neuronais, sobre genes e moléculas, ou sobre as causas e consequências do câncer.

Ademais, alguns antirreducionistas mais radicais chegam a afirmar o fim da era reducionista na biologia, e o início de um programa de pesquisa mais holístico e antirreducionista: “Hoje em dia, muitos biólogos falam de uma nova era, *i.e.*, a era pós-genômica, que normalmente vem acompanhada de críticas às abordagens reducionistas tradicionais” (KAISER, 2015, p. 190, tradução nossa).

Vários fatores contribuíram para as críticas aos programas reducionistas. A ascensão da epigenética e a compreensão de seus mecanismos trouxeram dúvidas

sobre a validade do reducionismo genético. A pesquisa em epigenética privilegia as explicações baseadas nas interações das sequências de DNA em conjunção com os marcadores epigenéticos e contribuições ambientais (*environmental inputs*), na formação dos fenótipos.

De fato, muitos pesquisadores acreditam que os achados da epigenética geral, e os achados sobre herança epigenética em particular, estariam forçando a rediscussão das bases da Síntese Neodarwiniana. Em seu livro *Evolution in Four Dimensions*, Jablonka e Lamb desafiam aquilo que chamaram de “a versão do neodarwinismo centrada no gene que dominou pensamento biológico nos últimos 50 anos” e também questionaram a “versão usual da Teoria da Evolução de Darwin, em que a adaptação ocorre através da seleção natural das variações genéticas do acaso” (JABLONKA; LAMB, 2014, p. 1, tradução nossa). Nesse livro, as autoras firmam as bases da Síntese Evolutiva Estendida (SEE), uma nova abordagem à biologia que visa substituir o paradigma da Síntese Neodarwiniana, e com tendências antirreducionistas.

Os proponentes da SEE, assim como outros críticos do reducionismo, rejeitam a visão gene-centrada da biologia e da evolução. Nas palavras de Kevin Laland:

Em nossa opinião, esse foco “gene-centrado” falha em capturar toda a gama de processos que direcionam a evolução. Peças faltantes incluem como o desenvolvimento físico influencia a geração de variação (viés de desenvolvimento); como o ambiente molda diretamente os traços dos organismos (plasticidade); como os organismos modificam os ambientes (construção de nicho); e como os organismos transmitem mais do que genes através das gerações (herança extragenética). Para TEP (Teoria Evolucionária Padrão), esses fenômenos são apenas resultados da evolução. Para o SEE (Síntese Evolutiva Estendida), eles também são causas (LALAND et al. 2014, p. 162, tradução nossa).

Antirreducionistas tendem a enfatizar a autonomia explicativa dos níveis mais altos da organização dos sistemas biológicos, defendendo a prioridade explicativa desses níveis ou defendendo a igualdade explicativa de múltiplos níveis da escala explicativa. Eles se preocupam com possibilidade de os programas de pesquisa reducionistas subestimarem a complexidade dos organismos ou dos sistemas biológicos. Fazer pesquisa de maneira reducionista implica na decomposição do objeto em suas partes, analisando as partes isoladamente, ou analisando as partes fora de seu contexto original. Antirreducionistas entendem que essa abordagem leva ao erro e à simplificação, além da ausência da explicação de como as partes isoladas interagem.

Ainda, o próprio conceito de gene passa por escrutínio. Ele era previamente compreendido como um trecho de DNA que codifica um produto funcional, uma única cadeia polipeptídica ou molécula de RNA (EL-HANI; MEYER, 2013). Agora, esse antigo conceito de gene passa por uma crise, após descobertas sobre genética em eucariotos que evidenciam a real complexidade na relação entre segmentos de DNA e RNAm/polipeptídios. Percebeu-se que essa relação, tão cristalina na apresentação clássica do dogma central da biologia molecular, é muito mais complexa do que se poderia imaginar. Existem, inclusive, pesquisadores sugerindo que o próprio conceito do gene molecular deveria ser abandonado (KELLER, 2000).

Entretanto, desde 2012, com a explosão dos experimentos em engenharia genética com a técnica CRISPR, focados em edição de segmentos de DNA e mudanças em genomas, foi possível o desenvolvimento de novos fenômenos biológicos em bactérias, plantas e animais, firmemente baseados no conceito clássico de gene molecular.

Assim, entramos em um dilema: ao mesmo tempo em que o reducionismo genético e o conceito de gene molecular sofrem duras críticas por parte do campo antirreducionista, emergem práticas laboratoriais como as do CRISPR, que trabalham sem problemas a partir do reducionismo. Qual a melhor lente para compreender os sistemas biológicos? É possível que uma visão diferente do debate sobre gene-centrismo emergja se levarmos em consideração o aspecto experimental dessa equação? Como o estudo da edição genômica pode auxiliar na compreensão dessas controvérsias? Reflexões a partir da filosofia da ciência podem ajudar a responder algumas dessas questões.

Uma das tarefas da filosofia da ciência é explicitar os pressupostos filosóficos que estão implícitos na prática científica. O reducionismo epistemológico é um desses pressupostos implícitos da edição genômica que pretendemos explorar. Olhamos para as explicações reducionistas na prática para entender em que medida elas se diferenciam de explicações não-reducionistas em biologia molecular e edição genômica. Mas se queremos identificar se uma explicação biológica é reducionista, a primeira dificuldade é compreender o argumento, uma vez que os biólogos na prática não explicitam se suas explicações são ou não reducionistas. Eles focam apenas se a explicação é ou não correta, relevante, válida ou falsa, e o caráter reducionista ou antirreducionista não necessariamente é levado em conta.

Logo, muitas das controvérsias científicas surgem pela ausência de clareza sobre o que está em disputa. O mesmo é válido para controvérsias filosóficas em torno da adequação do reducionismo. Para compreendermos tal controvérsia é necessário, primeiro, clareza do que estamos tratando. Existem diversas maneiras de utilizar o termo reducionismo, e o uso não criterioso do vocábulo pode turvar o pensamento. Por exemplo, inicialmente temos a distinção entre reducionismo ontológico e reducionismo epistemológico. Dentro do reducionismo epistemológico, podemos dividir a controvérsia entre reducionismo metodológico, reducionismo de teorias, reducionismo explicativo (ou explicações redutivas), isso sem incluir algumas descrições especiais que debateremos aqui, como os conceitos de redução forte (*strong reduction*) (SARKAR, 2005) e o relato ôntico de explicações redutivas (*ontic account of explanatory reduction*) (KAISER, 2015). Para seguirmos o debate, tais distinções são necessárias.

3.2 Reduccionismo Ontológico versus Reduccionismo Epistemológico

É importante apresentarmos a distinção entre reducionismo ontológico e epistemológico. Entendemos que, em filosofia da biologia, o reducionismo ontológico é equivalente ao fisicismo, *i.e.*, a tese metafísica de que tudo é físico, ou que existe uma superveniência sobre o físico (STOLJAR, 2011). O fisicismo ou reducionismo ontológico é um pressuposto quase consensual na prática da maioria das ciências contemporâneas. Igualmente, partimos do pressuposto de que todos os fatos biológicos são, em última instância, fatos físicos, *i.e.*, não se aceita a existência de fatos, estados ou processos não físicos. Qualquer fato biológico nada mais é do que um fato físico complexo (ROSENBERG, 2006). Consideramos que as ontologias dualistas, *e.g.*, vitalismo, falharam e foram abandonadas pela biologia. Assim, consideramos cientificamente incontroversa a tese de que a vida é composta pelas entidades da física, conforme aponta Rosenberg:

O dualismo da substância em biologia não seria difícil de expressar, embora seja difícil de encontrar alguém que acredite nele. A ideia de que os processos biológicos não são físicos, que envolvem espíritos vitais, faíscas divinas, enteléquias ou pontos ômegas, é bastante clara. Mas foi extirpada da ciência logo após o começo do século passado. Não é uma opção viva. Os únicos biólogos que negam o fisicismo são uma variedade de excêntricos ou criacionistas, a quem a ciência séria não presta atenção. Somos todos fisicistas agora (ROSENBERG, 2006, p. 4, tradução nossa).

Aceitando que o reducionismo ontológico é consensual na biologia, podemos caminhar para controvérsias mais interessantes. Por exemplo, aceitar o reducionismo ontológico não acarreta necessariamente endossar o reducionismo epistemológico. Reduccionismo epistemológico é a tese de que os níveis mais fundamentais da escala sejam os níveis privilegiados para as explicações. No caso da biologia, mesmo aceitando que todos os fenômenos estudados pela biologia são compostos apenas por entidades físico-químicas, não se segue que o nível na escala da biologia molecular seja necessariamente o nível epistemologicamente privilegiado para as explicações científicas (MITCHELL, 2003 apud KAISER, 2015).

Nesse contexto, o fisicismo não-reducionista aceita que todos os objetos da ciência são compostos por entidades da física, porém não-reducionistas no sentido que essas entidades, embora compostas de partículas fundamentais, são determinadas em seus próprios níveis na escala.

De modo que não existe uma relação direta ou necessária entre a estrutura ontológica do mundo e a estrutura epistemológica das teorias ou explicações científicas, por isso, o reducionismo ontológico e o antirreduccionismo epistemológico podem ser posições compatíveis. Assumimos que não existe necessariamente um nível explicativo prioritário para a ciência.

Um aprofundamento no significado ontológico do fisicismo extrapola os objetivos deste trabalho, mas aceitamos o ponto de que a filosofia da biologia, em sua quase totalidade, trabalha a partir do fisicismo ontológico e/ou reducionismo ontológico. Por outro lado, entendemos que o debate em torno do reducionismo e antirreduccionismo epistemológico ainda está em disputa.

Logo, questões ontológicas e questões epistemológicas são distintas em relação ao debate sobre reducionismo e, mesmo em edição genômica, nem todas as explicações precisam necessariamente ser explícitas em termos moleculares ou físico-químicos somente porque aceitamos o reducionismo ontológico.

Em suma, o reducionismo ontológico, *i.e.*, fisicismo, é consensual para os cientistas e filósofos da biologia. As controvérsias ocorrem no campo da epistemologia, envolvendo qual a melhor maneira de descrever a natureza, e quais perguntas podem ser respondidas pelos reducionistas por um lado, e pelos antirreducionistas por outro.

3.3 A *strong reduction* de Sahotra Sarkar

Sarkar descreve o que entende como reducionismo epistemológico apresentando as três intuições que compõem o que ele chamou de redução forte (*strong reduction*). Ele delinea, com seus três critérios, o que faz com que uma explicação científica seja ou não redutiva. Para Sarkar, as reduções fortes seriam as reduções verdadeiramente científicas, pois apresentam as condições necessárias e suficientes para explicar adequadamente um fenômeno e progredir a ciência em torno daquela explicação:

Essas intuições podem ser expressas em três critérios: (1) fundamentalismo - a explicação de uma característica de um sistema invoca apenas regras (as “regras fundamentais”) de um domínio diferente, mais fundamental; (2) hierarquia abstrata - o sistema é representado como uma hierarquia de entidades, com níveis inferiores da hierarquia sendo considerados mais fundamentais que os superiores; e (3) hierarquia espacial - a hierarquia mencionada em (2) se dá no espaço físico (em vez de em algum espaço abstrato) (SARKAR, 2005, p. 108, tradução nossa).

Os critérios apresentados por Sarkar são relativos a uma forma de reducionismo explicativo e se aplicam às explicações reducionistas. Ou seja, ao avaliarmos se uma explicação científica é reducionista, deveríamos checar se ela satisfaz as três intuições propostas pelo autor.

Assim, ao analisarmos os critérios apresentados chegamos a algumas conclusões, por exemplo, o critério do fundamentalismo envolve a identificação de pelo menos dois reinos em uma explicação. E, após a identificação desses dois reinos, que a explicação defina os termos do reino menos fundamental em termos do reino mais fundamental. De maneira que se dê ao reino fundamental o privilégio epistemológico e explicativo. Para o autor, o fundamentalismo é um critério necessário, mas insuficiente para a *strong reduction*, mas ele considera que o fundamentalismo é uma condição necessária e suficiente para o que chamou de *weak reduction*. As reduções fracas são aquelas que satisfazem o critério de fundamentalismo, porém, sem especificar as relações hierárquicas entre os níveis e sem o critério espacial.

O segundo critério, o das hierarquias abstratas entre os reinos, postula que, após identificar os diferentes reinos nos quais habitam os objetos da redução, deve-se estabelecer a hierarquia causal entre eles. Um exemplo utilizado pelo autor seria a hierarquia na genética molecular entre alelo-genótipo-fenótipo. A hierarquia abstrata

coloca que os níveis mais fundamentais controlam e causam os menos fundamentais (alelo definindo o genótipo, genótipo definindo fenótipo etc.).

O terceiro critério necessário para uma explicação redutiva verdadeira, *i.e.*, *strong reduction*, é que tanto o fundamentalismo quanto as hierarquias abstratas sejam articuladas em termos de uma hierarquia espacial, um local definido na escala, e não apenas com entidades abstratas hipotetizadas.

Conforme Sarkar argumenta, um exemplo de uma explicação reducionista fraca por ausência da hierarquia abstrata seria a genética mendeliana. Enquanto os fatores postulados por Mendel satisfaziam os critérios de fundamentalismo e hierarquia abstrata (os fatores determinavam os fenótipos), não satisfazia o critério de hierarquia espacial, uma vez que os fatores eram entidades abstratas hipotetizadas.

Podemos dizer que a genética molecular, pelo menos desde a hipótese cromossômica de Morgan, passou a se caracterizar como um modelo de redução forte, uma vez que, ao localizar os fatores no gene, todos os três critérios foram satisfeitos.

A descrição de Sarkar foca nas explicações redutivas principalmente da biologia molecular, porém, as intuições que ele delineia são critérios gerais interessantes que podem ser aplicados na avaliação de quaisquer explicações, para tentarmos definir se são explicações redutivas ou não.

3.4 A *ontic account* das explicações redutivas de Marie Kaiser

O que são explicações reducionistas em ciências biológicas? Qual a diferença entre uma explicação reducionista e uma não reducionista? Essas são algumas das perguntas que Marie Kaiser responde em seu livro *Reductive Explanations in the Biological Sciences* (2015), que nos apresenta definição exaustiva do reducionismo explicativo, *i.e.*, das explicações reducionistas, conforme ocorrem na prática científica.

Antes de nos aprofundarmos nas características das explicações redutivas, convém apresentar uma das mais clássicas explicações redutivas da fisiologia: a bomba de sódio-potássio ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$) na membrana celular. Ela nos dará um exemplo de como ocorrem as explicações redutivas na prática. Com fim de explicar o gradiente eletrolítico entre o meio intracelular e o meio extracelular, e conseqüentemente explicar o impulso elétrico e a transmissão de sinais elétricos no sistema nervoso central, a contração muscular, equilíbrio hidroeletrolítico, a

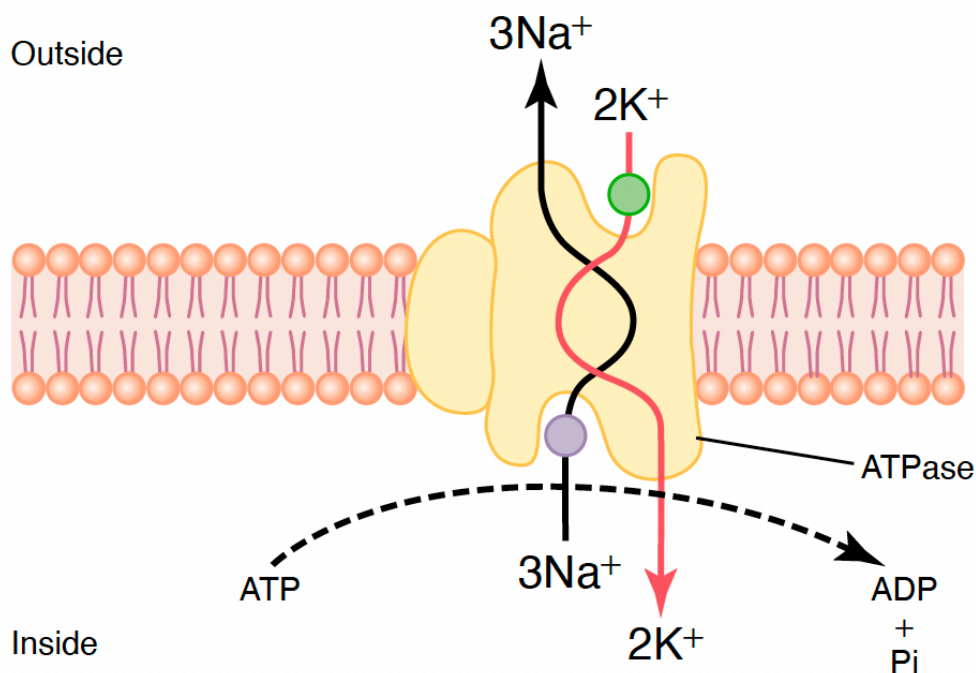
homeostase, o metabolismo, e demais fenômenos de níveis mais altos que dependem da explicação do gradiente eletrolítico, elaborou-se a explicação em termos do funcionamento molecular da bomba na membrana celular.

A $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ é uma proteína transmembrana que faz transporte ativo com queima de ATP para transportar íon Na^+ para fora do meio intracelular e bombeia íon K^+ para dentro do meio intracelular, contra o gradiente eletroquímico. Trata-se de um transporte ativo com queima de ATPs.

A $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ é uma proteína transportadora transmembrana. É um complexo de duas proteínas globulares separadas: uma maior, chamada de subunidade A, com um peso molecular de cerca de 100.000, e uma menor, chamada de subunidade B, com um peso molecular de cerca de 55.000. A bomba apresenta 3 características importantes para seu funcionamento: (1) Possui três sítios de ligação de íons de sódio na porção da proteína que se projeta para dentro da célula; (2) Possui dois sítios de ligação para íons de potássio na porção que se projeta para o meio extracelular; (3) A porção interna da proteína tem sítios com ação ATPase (GUYTON; HALL, 2006).

Assim, quando dois K^+ se ligam na parte externa da proteína transportadora e três Na^+ se ligam à parte interior, ativa-se a função ATPase da proteína. Isso então leva à hidrólise de uma molécula de ATP, dividindo-a em ADP + P_i e liberando a energia de ligação do fosfato. Essa energia liberada causa a mudança química e conformacional na proteína transportadora, transportando os três íons de sódio para o meio extracelular e os dois de íons de potássio para o meio intracelular (GUYTON; HALL, 2006). Como o saldo elétrico final desse movimento não é neutro (saem três cargas positivas para cada duas cargas positivas que entram) cria-se o potencial elétrico transmembrana. O mecanismo é demonstrado na figura 2:

Figura 2 – Mecanismo da bomba de sódio-potássio



ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, íon fosfato.
 Fonte: Guyton e Hall (2006, p. 53).

Assim, a explicação reducionista da bomba explicita que o funcionamento da Na^+/K^+ -ATPase e de suas partes depende de como eles estão localizados na célula, sua relação espacial, temporal e causal, tanto entre as partes quanto entre as moléculas envolvidas no processo. Trata-se de um sistema composto, em que a interação exata das partes é fundamental para o funcionamento do mecanismo. A explicação reducionista típica da bomba de sódio e potássio trata da proteína em isolamento, fora de seu contexto original, focando apenas no funcionamento de suas partes e suas interações espaciais, temporais e causais.

O funcionamento da bomba pode ser descrito de forma simples, através de uma cadeia causal e das interações entre as subunidades da proteína: a proteína se acopla nos íons, em seguida, se acopla com ATP e sofre fosforilação oxidativa, transformando ATP em ADP, que gera a mudança conformacional que realiza a troca dos íons do meio extra para o intracelular.

De maneira geral, uma explicação reducionista possui dois elementos, o *explanans* (redutor) e o *explanandum* (reduzido). O objeto a ser explicado pode ser um fenômeno biológico de qualquer natureza, e.g., funcionamento de um órgão, uma

estrutura celular, ou o comportamento molecular, e o chamaremos de *explanandum*. O *explanandum* é reduzido à descrição dos fatores explicativos relevantes, *i.e.*, o *explanans* (KAISER, 2015). O *explanans* que explica o *explanandum* são partes decompostas e suas relações, como as moléculas em um certo comportamento celular. Assim se estabelecem as relações de redução entre *explanandum* e o *explanans*.

No exemplo apresentado acima, temos o gradiente eletrolítico entre o meio intra e extracelular, que é o *explanandum*. O *explanandum* é reduzido à descrição dos fatores explicativos relevantes, o *explanans* no caso o mecanismo da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$. O *explanans* são as partes decompostas e suas relações causais, temporais e espaciais. Assim, o *explanandum* (gradiente eletrolítico) é reduzido ao *explanans* (mecanismo da bomba sódio-potássio).

O funcionamento da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, por sua vez, também pode ser reduzido a suas partes decompostas, e ser explicado em termos das afinidades das subunidades proteicas aos íons e à atividade ATPase e ao mecanismo de fosforilação. Nesse caso o mecanismo da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ (*explanandum*) é reduzido aos fatores de afinidade molecular das subunidades proteicas, suas relações causais, temporais e espaciais (*explanans*).

Existem múltiplos níveis de redução na prática da biologia e as explicações reducionistas usam os diferentes níveis de escala. Não precisam necessariamente fazer referência ao nível fundamental (nível molecular). O que é de fato relevante na constituição de uma explicação reducionista é que os fatores explicativos relevantes estejam pelo menos um nível abaixo do fenômeno explicado, sem necessariamente que esse nível abaixo seja o nível molecular. Por exemplo, uma explicação em termos histológicos é uma explicação redutiva em relação aos órgãos, assim como uma explicação molecular é redutiva em relação à célula. Essa característica de conexão de diferentes níveis através da explicação é também chamada caráter multinível das explicações reducionistas:

Por exemplo, a dissecação de um rim em tecidos e células de diferentes tipos (por exemplo, em néfrons, tecido fibroso, a cápsula renal, etc.) é um exemplo tanto do uso de um método redutivo quanto da dissecação de um RNA transportador (RNAt) numa determinada sequência de tipicamente 73-93 nucleotídeos (que são macromoléculas) (KAISER, 2015, p. 75, tradução nossa).

Outro pressuposto de validade das explicações reducionistas é a noção de fluxo unidirecional explicativo entre os níveis mais baixos aos níveis mais altos

(KAISER, 2015). Assim, explicações *bottom-up* são reducionistas, porém, qualquer explicação que postule causação descendente perderia o caráter reducionista. Fenômenos que sejam, mesmo que parcialmente, explicados por entidades dos níveis mais altos, perderiam o caráter reducionista da explicação.

Explicações que não respeitem o princípio do fluxo unidirecional explicativo dos domínios mais fundamentais aos menos fundamentais são chamadas de explicações organicistas ou sistêmicas. Essas explicações são favorecidas pelas abordagens antirreducionistas.

Além do uso dos diferentes níveis de escala, as explicações redutivas normalmente tratam os sistemas explicados como peças fora de seu contexto original. Assim, os fatores contextuais podem ser simplificados, ignorados, tratados como informações de fundo ou como condições estáticas (KAISER, 2015), focando-se a atenção no funcionamento das partes biológicas, fora de seu contexto original. Dessa maneira, o contexto celular não é relevante para a explicação do mecanismo da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, pois a tratamos fora de seu contexto original, isoladamente.

Isso fica claro, por exemplo, no caráter laboratorial da edição genômica e da biologia sintética, em que os fatores ambientais são simplificados ou desconsiderados durante a formulação e testagem das hipóteses sobre o funcionamento molecular. O único contexto relevante para a maior parte das explicações redutivas moleculares, por exemplo, é o contexto intracelular, normalmente tratando outras variáveis contextuais como constantes.

Explicações reducionistas não são apenas descrições de sistemas agregativos. Sistemas agregativos são aqueles sistemas cujos efeitos das somas das partes são iguais aos efeitos das partes isoladas somados. Sistemas agregativos podem ser descritos de maneira reducionista, mas nem toda explicação reducionista descreve um sistema agregativo.

Os reducionistas não afirmam que explicações reducionistas postulam apenas que os todos são a soma das partes, eles reconhecem que "*more is different*", *i.e.*, todos se comportam de maneira diferentes de suas partes. Ou seja, explicações reducionistas não são meras explicações agregativas, e reconhecem que existe mais do que apenas isso em sistemas reducionistas. Efeitos novos emergem da soma das partes em uma explicação reducionista (KAISER, 2015).

Assim, a explicação redutiva típica irá decompor as partes que estão sendo analisadas e irá tratá-las, para fins explicativos, como partes deslocadas de seu

contexto original. Isso simplifica a tarefa explicativa, permitindo tratar as variáveis relativas ao contexto do *explanandum* como meras condições de fundo ou como cláusulas *ceteris paribus*,¹ conforme informa Kaiser:

Outras partes do ambiente da célula (por exemplo, moléculas inibidoras extracelulares, outras moléculas de sinal extracelular, células vizinhas, junções porosas entre células, o tecido ou órgão em que a célula está localizada, etc.) são totalmente ignoradas. Alguns desses fatores contextuais ignorados são simplesmente causalmente irrelevantes para o fenômeno específico que deve ser explicado. Outros não são causalmente irrelevantes, mas são, por razões de simplicidade, considerados ausentes ou constantes. Em meus termos, eles são classificados como meras condições de fundo e, portanto, ignorados na explicação (KAISER, 2015, p. 220, tradução nossa).

Certamente, as explicações redutivas estão presentes em quase todas as disciplinas da biologia. Independentemente do reducionismo ou antirreducionismo estarem corretos, as explicações redutivas são uma realidade, podendo ser mais ou menos relevantes, dependendo da disciplina. Consideramos também a necessidade de compreender o consenso em torno da importância das explicações redutivas, *i.e.*, o reducionismo explicativo. De modo que, mesmo um antirreducionista estrito deveria reconhecer a importância das explicações redutivas para a prática científica. Independentemente de aceitarmos as teses sobre a possibilidade ou não de explicar toda a biologia em termos moleculares, quase todas as áreas da biologia empregam explicações redutivas em suas práticas.

Por consequência, versões radicais do antirreducionismo, que negam a possibilidade de que fenômenos biológicos possam ser explicados de maneira reducionista, mesmo que parcialmente, são equivocadas e incompatíveis com a realidade prática da biologia, pela importância já vista das explicações redutivas. Exemplo óbvio: dificilmente um antirreducionista negaria a validade da explicação do gradiente eletrolítico pelo funcionamento da bomba de sódio/potássio.

Da mesma forma, versões radicais do reducionismo também seriam implausíveis, pois poderiam ignorar certas especialidades que, muito embora não forneçam explicações reducionistas, têm programas de pesquisa que funcionam sem a necessidade delas. Alguns programas de pesquisa não se propõem a obter extensos métodos explicativos, mas a obter apenas correlações estatísticas (como a

¹ *Ceteris Paribus* é um termo na economia que significa “tudo mais constante”, ou considerando-se que as demais variáveis permaneçam constantes.

genômica centrada em dados, por exemplo), ou as especialidades históricas e não experimentais da biologia.

Assim, certos da importância das explicações reducionistas na prática científica, podemos nos perguntar como essas questões aparecem na ciência? Kaiser nos apresenta como ocorrem as explicações reducionistas nas ciências biológicas na prática. Seu relato foi chamado de “the ontic account of explanatory reduction”. Ela chama seu relato de ôntico em oposição a explicações reducionistas semânticas.

Ela aponta três componentes típicos de explicações redutivas na prática de pesquisa, diferenciando explicações reducionistas das não-reducionistas. Entre os três elementos, temos duas condições necessárias e uma condição não-necessária, porém, típica. Explicações redutivas: (i) se referem apenas a fatores em níveis inferiores da organização em relação ao objeto que está sendo explicado, apresentando um caráter multinível; (ii) focam em fatores internos de objeto biológico sendo estudado, *i.e.*, focam em partes internas do sistema; (iii) descrevem os fatores internos como partes isoladas ou partes descoladas de seu contexto original (representar apenas as propriedades relacionais e as interações entre as partes que podem ser estudadas em outro contexto que não *in situ*). Esta última característica não é necessária, mas é típica das explicações redutivas (KAISER, 2015). Ao contrário de Sarkar, acredita que o Fundamentalismo (privilegio explicativo do nível fundamental) não é suficiente para demarcar explicações reducionistas das não reducionistas. Como vimos na seção 3.3., Sarkar chama de reduções fracas as explicações redutivas fundamentalistas que não apresentam os outros critérios que ele sugeriu.

Mas o que Kaiser entende por “as partes internas do sistema” nas explicações redutivas? Para responder essa pergunta ela apresenta a definição tripartite (inclusão espacial, inclusão temporal e relevância causal) de *biological parthood*:

Conceito tripartite de parte biológica:

(1) Inclusão espacial: Objeto espacial X é uma parte biológica do objeto biológico Y se: Y possui uma fronteira natural em que X está espacialmente localizado internamente a ou na fronteira natural.

(2) Inclusão temporal: objeto X é uma parte biológica do objeto Y se X está envolvido num processo biológico A, Y caracteristicamente exibe comportamentos biológicos $B_1, B_2 \dots$ ou B_n , e o processo biológico A ocorre durante o mesmo período em que objeto Y apresenta os comportamentos $B_1, B_2, \dots B_n$.

(3) Relevância causal: O processo A é relevante para pelo menos um dos comportamentos B_1 , B_2 , ou ... B_n que o objeto biológico Y caracteristicamente apresenta (KAISER, 2015).

Serão consideradas partes biológicas do *explanandum* os objetos que apresentarem as 3 características da definição tripartida de partes biológicas. Como vimos, definir as partes biológicas é relevante, pois essa definição está relacionada ao tratamento das partes em isolamento, descoladas de seus contextos originais, bem como da identificação das partes nos níveis inferiores.

Um dos exemplos mais comuns da fronteira natural referida em (1) são as diversas membranas existentes no mundo biológico, mas não somente as membranas. Fronteiras naturais são quaisquer barreiras que restringem (mesmo que parcialmente) interações causais em sistemas biológicos (outros exemplos seriam a membrana nuclear ou barreira hemato-encefálica). No caso da biologia molecular e da edição genômica, as barreiras mais relevantes são a membrana celular e a membrana nuclear.

Os conceitos de inclusão temporal e relevância causal também são relevantes, pois somente compõem as explicações redutivas as partes biológicas que ocorrem ou simultaneamente aos fenômenos explicados, ou quando não simultaneamente possuem alguma relação causal. Assim vemos que, nas explicações redutivas, objetos que possuem relevância causal, com o *explanandum*, porém, não apresentam inclusão causal (causas externas), são normalmente minimizados ou ignorados.

Assim, as explicações redutivas apresentam esse caráter interno, que deriva do uso necessário das partes biológicas nas explicações. Como vimos, as partes biológicas são necessariamente partes internas e causalmente relevantes do sistema, permitindo, assim, a simplificação de causas externas. Os fatores ambientais nas explicações reducionistas são vistos, em geral, apenas como pano de fundo homogêneo ou assumindo-se que são constantes no tempo.

Retornamos assim a $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$. A bomba pode ser considerada uma parte biológica da célula, pois satisfaz as três condições sugeridas:

(1) Inclusão espacial: A $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ é uma parte biológica da célula, pois a célula possui uma fronteira natural (membrana celular), de maneira que a $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ está espacialmente localizada internamente a ou na fronteira natural.

(2) Inclusão temporal: A $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ é uma parte biológica da célula pois está envolvido em processos biológicos de manutenção do gradiente hidroeletrolítico.

A célula caracteristicamente exhibe comportamentos dependentes de manutenção do gradiente eletrolítico (condução de impulso elétrico, contração muscular, etc.) e esses comportamentos ocorrem durante o mesmo período em que a célula ativamente recompõe o gradiente eletrolítico.

(3) Relevância causal: O processo de manutenção do gradiente eletrolítico é relevante para os dois comportamentos que a célula caracteristicamente apresenta.

De maneira que, a partir dos critérios espaciais, temporais e causais, definimos parte biológica (um conceito fundamental para compreendermos o funcionamento de uma explicação reducionista). Por esses critérios, a bomba de sódio/potássio é uma parte biológica da célula, que, por sua vez, é uma parte biológica do tecido, e assim por diante.

A partir do conceito de parte biológica, podemos aprofundar outros aspectos das explicações redutivas, como os níveis inferiores da organização biológica:

Níveis de organização:

Objeto X é localizado em um nível inferior da organização de Y se:

(1) X é uma parte biológica de Y;

(2) X pertence a mesma categoria biológica geral, assim como outras partes biológicas de Y (*kind membership*) (KAISER, 2015).

O que a autora quis dizer com *kind membership* é que, por exemplo, explicações celulares são explicações redutivas em relação aos órgãos e tecidos. Se as células são parte biológica de um tecido Y, outras células que não sejam parte biológica daquele tecido também serão consideradas como fazendo parte de um nível inferior de organização em relação ao tecido Y. Logo, a noção de parte biológica nos ajuda a compreender também como caracterizar o nível de organização biológico relevante para determinada explicação redutiva. Assim, a bomba de sódio/potássio é uma parte biológica da célula, da mesma maneira que a mitocôndria é uma parte biológica da célula. A bomba de sódio/potássio não é parte biológica da mitocôndria, mas ambas pertencem à categoria biológica (*kind membership*) de partes biológicas da célula. O mesmo é válido para duas células diferentes em um mesmo tecido, ambas partes biológicas do tecido e ambas pertencentes à mesma categoria biológica.

Novamente retornando à explicação do mecanismo da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$, demonstrando que ela obedece aos critérios de nível inferior da organização, pois:

(1) Na⁺/K⁺ATPase é uma parte biológica da célula, conforme demonstrado acima;

(2) Na⁺/K⁺ATPase pertence à mesma categoria biológica geral, assim como outras partes biológicas de célula, como outras proteínas transmembranas ou outras organelas celulares (*kind membership*).

A última característica das explicações redutivas a ser examinada é a explicação das partes biológicas isoladamente ou deslocadas de seu contexto original. Porém, devemos lembrar que as partes biológicas não são explicadas em total isolamento, mas isolamento das partes externas do sistema biológico. Assim, quando apresentamos a descrição da bomba de sódio-potássio no início da seção, a explicação reducionista trata a bomba, a membrana, o meio intra e o meio extracelular como partes em isolamento. Considera que o contexto geral da fisiologia do organismo permanece constante com o tempo. Porém, o contexto local, *i.e.*, as condições da membrana, as concentrações hidroeletrólíticas são relevantes para a explicação redutiva. Assim, tratar as partes isoladamente seria melhor compreendido como tratar as partes deslocadas de seu contexto original, porém, focando nas interações e relações causais das partes biológicas envolvidas. Tratamos, assim, as partes como se elas estivessem deslocadas de seu contexto original, para fins de simplificação.

Em síntese, a tese apresentada por Kaiser de como ocorrem as explicações redutivas nas ciências biológicas envolve os fatores discutidos. As explicações redutivas utilizam fatores de níveis mais baixos na escala, explicam em termos das partes biológicas do sistema e suas interações, e trabalham como se as partes biológicas estivessem isoladas ou deslocadas de seu contexto original. É essa adequação entre as explicações redutivas e os fenômenos sendo explicados que ela chamou de caráter ôntico do seu argumento.

O que torna minha análise de explicações redutivas em biologia ôntica? Em suma, minha explicação da redução explicativa é ôntica porque remonta a diferença entre explicações redutivas e explicações não redutivas para relações que existem no mundo, em vez de certas relações lógicas entre sentenças *explanandum* e sentenças *explanans*. Minha principal alegação é que o que determina se uma explicação é redutiva ou não é se ela realmente representa relações específicas que existem no mundo (KAISER, 2015, p. 242, tradução nossa).

Vimos o que são partes biológicas, como ocorrem as explicações redutivas e como elas são importantes para compreendermos o funcionamento da ciência na prática. Vejamos, agora, a importância disso para compreender a edição genômica.

3.5 Explicações reducionistas na edição genômica

Partindo dos critérios de dois conceitos de reducionismo apresentados aqui, o conceito de redução forte do Sarkar, e o conceito de explicações reducionistas de Kaiser, defendemos que o programa de pesquisa da edição genômica pode ser considerado um programa reducionista em dois sentidos. Primeiramente, o reducionismo explicativo, partindo e construindo explicações, modelos e mecanismos reducionistas. Em segundo lugar, o reducionismo metodológico, pois o programa de pesquisa opera a partir de explicações reducionistas, mas possui uma heurística positiva reducionista, *i.e.*, formular e testar hipóteses a partir da busca por explicações reducionistas e moleculares. As explicações reducionistas, nesse sentido, são tanto pontos de partida como pontos de chegada. A edição genômica é reducionista se levarmos em conta o conceito de gene molecular. O gene molecular é apenas um tipo especial de molécula e, nesse sentido, todas as afirmações válidas para moléculas também são válidas para o gene molecular. Desse modo, explicações genéticas são sim explicações reducionistas, e embora a edição genômica não endosse o reducionismo genético, ela endossa em algum grau o reducionismo molecular. O pressuposto que as alterações moleculares nos genomas dos organismos são necessárias e suficientes para construir explicações sobre o funcionamento dos sistemas biológicos é o pressuposto implícito desse programa de pesquisa.

Aplicar o modelo de explicação reducionista a alguns dos objetos de pesquisa da edição genômica nos ajuda a explicitar o caráter reducionista desse programa de pesquisa. Um bom exemplo de uma estratégia heurística reducionista presente na edição genômica é o desenvolvimento dos BioBricks. Os BioBricks são partes biológicas e são tratadas como partes deslocadas de seu contexto original e, dessa maneira, fornecem a matéria-prima para a experimentação genética exploratória. A noção de decomposição das partes biológicas e a análise dessas partes fora de seu contexto original é pressuposto desse projeto:

Uma ideia subjacente importante por trás desse projeto é a noção de que os genomas podem ser divididos em componentes que foram denominados “BioBricks”. E assim como os tijolos de Lego® podem ser unidos para fazer uma variedade de estruturas complexas, esses tijolos biológicos, que incluem sequências de DNA codificadoras de proteínas, mas também *promoters* (promotores), *enhancers* (intensificadores) e outras regiões reguladoras, podem ser unidos para fazer novos genomas, e dessa maneira, formar a base genética de formas de vida completamente novas (PARINGTON, 2016, p. 215, tradução nossa).

Outro pressuposto epistemológico da edição genômica é a premissa de decomponibilidade dos sistemas biológicos. Ou seja, trata os sistemas biológicos como sistemas, a princípio, totalmente ou quase totalmente decomponíveis, com prioridade causal para os níveis mais fundamentais. Claro que a decomposição analítica dos sistemas biológicos leva a suas partes biológicas, que posteriormente serão tratadas como partes deslocadas de seu contexto original. Tal pressuposto faz parte também do núcleo duro do programa de pesquisa da edição genômica. Sobre o conceito de decomposição conceitual, Kaiser escreve:

Minha proposta é ligar o reducionismo à visão de que objetos ou sistemas biológicos podem ser investigados e explicados como se fossem sistemas compostos, isto é, como se fossem quase completamente decomponíveis. Em outras palavras, investigar o comportamento de um objeto ou sistema de maneira redutiva significa tratá-los como se fossem compostos de partes biológicas, cujas propriedades não são afetadas pelo seu contexto e, portanto, podem ser estudadas isoladamente do contexto original (ou seja, em outros contextos que *in situ*). (...) Em suma, a metodologia reducionista pode ser caracterizada como tratar um objeto ou sistema como se fosse quase decomponível (KAISER, 2015, p. 235, tradução nossa).

Concluimos, portanto, que o programa de pesquisa da edição genômica é um programa de pesquisa reducionista epistemológico, no sentido tanto do reducionismo metodológico (orientar as pesquisas em busca de reduções) quanto no sentido do reducionismo explicativo (as respostas obtidas são em geral explicações reducionistas das causas próximas dos sistemas biológicos). Essa conclusão é obtida tanto a partir dos critérios das reduções fortes do Sarkar quanto dos critérios do reducionismo explicativo de Kaiser.

Muito embora a edição genômica seja um importante programa de pesquisa biológica e biomédica atualmente, existem múltiplas estratégias de pesquisa em biologia e nem todas são estritamente reducionistas conforme descrevemos. A edição genômica não existe no vácuo. Existem campos de pesquisa que fazem uso intensivo de ciência de dados, *e.g.*, as áreas das ciências ômicas (genômica, metabolômica, proteômica etc.), biologia sistêmica ou bioinformática, seriam exemplos de programas de pesquisa não reducionistas que são complementares às estratégias da edição genômica.

As ciências biológicas centradas em dados, já denominadas de *Data-Centric Biology* (LEONELLI, 2016), possuem estratégia de pesquisa diferente. Não buscam a construção de explicações reducionistas aos moldes da edição genômica, ou outros ramos experimentais da biologia. Isso nos leva a conclusões interessantes: métodos

de pesquisa, formulação e testagem de hipóteses não necessariamente estão acoplados à formulação de explicações reducionistas dos fenômenos pesquisados.

Muito embora descrevemos a importância das explicações, modelos e mecanismos explicativos dos programas de pesquisa reducionistas, os campos da biologia centrada em dados deixam questões explicativas em aberto, e nem por isso são menos progressivos. Funcionam, na maioria das vezes, a partir de correlações estatísticas e de dados. É claro que, eventualmente, essas correlações podem lançar luz sobre os mecanismos biológicos por trás dos fenômenos dos dados obtidos, mas esse não é um aspecto central desses programas de pesquisa.

Assim, acreditamos que a genômica, a biologia sistêmica, bioinformática e outros programas de pesquisa centrados em dados devem desenvolver-se paralelamente aos programas de edição genômica, de maneira complementar e com iluminações mútuas. Sobre a possibilidade da diversidade de métodos na biologia, Kaiser escreve:

Em muitos casos, no entanto, o uso exclusivo de métodos redutivos de fato dá origem à elaboração de explicações redutivas, que muitas vezes são acusadas de serem inadequadas (especialmente quando se trata do comportamento de sistemas complexos). Esse estado de coisas levou os filósofos da biologia a exigir a aplicação de uma *diversidade de métodos* (...) por exemplo, alguns biólogos estudam o funcionamento do coração decompondo-o em diversas partes e investigando o comportamento dessas partes. Mas além disso, “interações de proteínas dentro do contexto de estruturas subcelulares, celulares, teciduais, orgânicas e sistêmicas” também são modeladas computacionalmente para “determinar a lógica de estados saudáveis e doentes” (NOBLE, 2002, p. 167). Dessa forma, o valor dos métodos redutivos é reconhecido, mas não superestimado, uma vez que a necessidade de complementá-los com métodos não redutivos é reconhecida (KAISER, 2015, p. 78, tradução nossa).

Assim, esses achados reforçam a tese de que o endosso ao reducionismo ontológico fisicista não acarreta endosso ao reducionismo epistemológico estrito nem a endosso à dispensabilidade das ciências de níveis mais altos.

Podemos concluir que nem o reducionismo estrito, que postula que as explicações fundamentadas em níveis mais baixos da escala de organização são sempre adequadas, nem os antirreducionistas estritos, que postulam que explicações reducionistas estão sempre erradas, são posições viáveis. Ambos os tipos de explicações (de níveis fundamentais ou de níveis mais altos) podem ser adequados em diferentes contextos para diferentes programas de pesquisa. As virtudes epistêmicas de diferentes abordagens podem variar em relação à generalidade,

profundidade, simplicidade, logo, diferentes estratégias podem ser favorecidas em diferentes contextos.

4 A EDIÇÃO GENÔMICA ENQUANTO PROGRAMA DE PESQUISA

“The positive heuristic of the programme saves the scientist from becoming confused by the ocean of anomalies.” – Imre Lakatos

4.1 A metodologia dos programas de pesquisa científicos de Lakatos

Imre Lakatos (1922-1974) foi um filósofo da ciência húngaro, conhecido pela elaboração da *Metodologia dos Programas de Pesquisa Científicos* (LAKATOS, 1978). Ele propõe uma crítica e uma revisão ampla tanto da filosofia da ciência popperiana quanto do famoso critério de demarcação. Ele propõe uma nova teoria para a racionalidade científica, ou, como alguns afirmam, um substituto para o conceito de verdade (HACKING, 2012).

Ao propor sua metodologia dos programas de pesquisa, Lakatos visava criticar e superar a filosofia popperiana. Para entendermos esse processo, devemos começar pelo famoso critério de demarcação popperiano (POPPER, 2013), *i.e.*, critério de falseabilidade. Popper acredita que uma teoria somente é científica se ela for empiricamente falseável. Isso é possível se existirem enunciados de observação que poderiam, em tese, provar a teoria falsa. Dessa maneira, boas teorias são refutáveis, fazem afirmações amplas e arriscadas, e são ferramentas para solucionar problemas. As boas teorias não apenas são falseáveis, mas já passaram por diversas tentativas de falseamento com testes e experimentos bem conduzidos, e se mantêm provisoriamente não-falseadas.

Por outro lado, Lakatos se opõe ao critério de falseabilidade. Ele demonstra que esse critério é muito rigoroso, e muito do que é feito pelos cientistas na prática vem de teorias que já foram em parte falseadas. Afinal, é comum que cientistas não abandonem uma teoria após um experimento que a falseou. Eles muitas vezes persistem com teorias, mesmo após demonstrações de que, pelo menos em parte, a teoria não é verdadeira. Para Popper, manter-se com uma teoria já falseada seria irracional e anticientífico, para Lakatos não. Lakatos, inclusive, afirma que todas as teorias já nascem falseadas, e morrem falseadas, pois nunca houve na história da ciência nenhuma teoria com total adequação empírica ou plena corroboração experimental.

Um exemplo apresentado por Lakatos é a controvérsia em torno do movimento anômalo de Mercúrio e a mecânica newtoniana (LAKATOS, 1978), também conhecido como anomalia da precessão do periélio de Mercúrio. Esse comportamento anômalo de Mercúrio foi um problema para a mecânica newtoniana até o início do Século XX, e a anomalia só foi solucionada pela teoria da relatividade geral, proposta por Einstein em 1915.

Caso o critério de falseabilidade fosse interpretado literalmente, os cientistas deveriam ter abandonado a mecânica newtoniana séculos antes, uma vez que o comportamento anômalo de Mercúrio, em tese, falseou a teoria. Porém, para Lakatos, eles estavam corretos em se manter dentro dos princípios da mecânica newtoniana, mesmo diante da refutação apresentada pelo movimento do planeta. Temos muitos outros exemplos históricos de importantes teorias que não foram abandonadas pela comunidade científica, mesmo diante de anomalias e de refutações experimentais claras, como o heliocentrismo copernicano, supostamente refutado pela ausência de paralaxe estelar.

Logo, chegamos na questão crucial em relação aos critérios da filosofia popperiana: ou os cientistas ao longo da história agiram de maneira irracional e anticientífica, ao insistirem em teorias refutadas, ou o critério popperiano está equivocado e não é possível distinguir ciência de não ciência, e boa ciência de ciência ruim. A partir desse problema crucial, Lakatos constrói sua metodologia dos programas de pesquisa.

O que Lakatos propõe para superar Popper é que a ciência deve ser avaliada não a partir de teorias, e suas testagem, mas a partir da avaliação dos programas de pesquisa como um todo. Os programas de pesquisa não são constituídos por uma teoria individual, mas por uma sequência de teorias que se transformam no tempo. Os programas de pesquisa possuem um *núcleo duro* de teses que são, por escolha metodológica dos cientistas, tornadas infalsificáveis. Em torno do núcleo duro existem as hipóteses auxiliares, chamadas de *cinturão protetor*. As hipóteses do cinturão protetor podem e devem ser falseáveis e falseadas e, conforme elas são falseadas, vão sendo substituídas e reformuladas, de maneira que o núcleo duro permaneça inalterado e protegido de mudanças. Assim, o que caracteriza um programa de pesquisa é a persistência dos cientistas em não renunciar às hipóteses no núcleo duro, mesmo diante da aparente refutação de suas hipóteses, e a tentativa de salvar o núcleo duro a partir de extensas modificações no cinturão protetor.

No caso do comportamento anômalo de Mercúrio, foi exatamente o que ocorreu. Ao invés dos cientistas abandonarem as leis da mecânica newtoniana, eles propuseram uma série de hipóteses auxiliares (cinturão protetor) para preservar o núcleo duro do programa e, ao mesmo tempo, explicar as anomalias observadas. Dentre as alterações nas hipóteses auxiliares, tivemos a proposição de um novo planeta ainda não observado dentro da órbita de Mercúrio, a proposição de um satélite ainda não observado em torno de Mercúrio, revisões do cálculo de massa de mercúrio e de Vênus, etc. Percebemos que nenhuma das hipóteses auxiliares se confirmou, mas as tentativas foram feitas, assim como deveria ser.

As hipóteses auxiliares falharam recorrentemente em explicar o comportamento anômalo de Mercúrio, o que foi tornando o programa de pesquisa newtoniano um programa de pesquisa degenerativo. Com o surgimento de um novo programa de pesquisa (a relatividade geral), com um novo núcleo duro e que solucionou a anomalia, o programa newtoniano foi efetivamente substituído; isso também ocorreu como deveria ser.

Dessa maneira, devemos avaliar os programas de pesquisa sempre em conjunto: núcleo duro mais hipóteses auxiliares do cinturão protetor. Os cientistas podem alterar, tanto quanto necessário, o cinturão protetor, mas mudanças nas hipóteses do núcleo duro infalsificável implicam em abandono do programa de pesquisa.

A partir dos conceitos de núcleo duro e cinturão protetor, Lakatos propõe outros dois conceitos importantes: *heurística positiva* e *heurística negativa*. A heurística negativa é aquela que aponta o que o cientista não deve fazer, *i.e.*, modificar o núcleo duro diante de refutações do programa de pesquisa.

A heurística positiva consiste na série de princípios, orientações e sugestões de por onde a pesquisa deve seguir, para que o programa de pesquisa continue progressivo. Ela propõe uma série de “variantes refutáveis” do cinturão protetor, que podem e devem ser alteradas e aprimoradas no desenvolver da pesquisa (LAKATOS, 1978).

Assim, a partir da metodologia dos programas de pesquisa, o falseamento de uma teoria não é uma ocorrência catastrófica, e os cientistas estão justificados em se manterem fiéis ao núcleo duro do programa de pesquisa, bastando para isso modificações oportunas no cinturão protetor, avançando assim a pesquisa.

Mas como Lakatos então diferencia ciência bem-feita de ciência malfeita, uma vez que estamos justificados em insistir em programas de pesquisa já “falseados” ou “refutados”? Para Lakatos, o que diferencia um programa bom de um ruim é a progressividade ou a degeneração desses programas. Uma vez que nenhum programa de pesquisa será definitivamente falseado (sempre podemos propor alterações no cinturão protetor, e nunca abandonamos o núcleo duro), devemos avaliar se o programa é progressivo ou degenerativo.

Mas em que consiste um programa de pesquisa progressivo? Todo programa de pesquisa tem seus mecanismos de resolução de problemas, questões em aberto para investigação, etc. Os programas científicos progressivos são aqueles que mais efetivamente geram respostas para os problemas antigos, e mais do que isso, conseguem gerar novos problemas e novas questões, novas previsões e posteriormente resolver esses novos problemas, e assim sucessivamente. Entre o solucionamento de problemas, temos a geração de novos conhecimentos, novas tecnologias, etc. Programas de pesquisa em degeneração não propõem nem solucionam novos problemas, e muitas vezes ficam estagnados reformulando o cinturão protetor, sem nunca de fato explicar e superar as anomalias encontradas.

A ideia de progressividade de um programa de pesquisa envolve dois aspectos: *progressividade teórica e progressividade empírica*.

Progressividade teórica de um programa de pesquisa envolve reformulação da teoria, e que cada alteração no cinturão protetor e nas hipóteses auxiliares deve expandir o conteúdo empírico e teórico das versões anteriores do programa de pesquisa. Novas previsões devem ser feitas, e novos problemas devem ser formulados, conforme aponta a heurística positiva e a heurística negativa do programa.

Progressividade empírica envolve corroboração experimental das novas previsões feitas a partir das modificações do cinturão protetor. Assim, o programa de pesquisa deve descobrir novos fatos, novos artefatos ou qualquer outra novidade empírica.

Na ausência de progressividade teórica ou empírica um programa de pesquisa tende a acumular anomalias e se torna degenerativo e, a partir desse tempo, estamos justificados em julgar com receio esse programa de pesquisa. Programas de pesquisa consistentemente degenerativos são considerados ciência ruim.

Assim, o critério de progressividade possibilita avaliar os programas de pesquisa de maneira objetiva. Programas progressivos são mais científicos do que os programas de pesquisa degenerativos. Importante lembrar que a metodologia dos programas de pesquisa afirma que nenhum programa de pesquisa está definitivamente refutado, porém, podemos identificar programas gravemente degenerativos como os menos científicos, mas o processo de superação de programas de pesquisa científicos é lento, e ocorre mais por substituição do que por refutação ou revolução. Conforme explicitou Lakatos:

A crítica não é um golpe certo popperiano, por refutação. A crítica importante é sempre construtiva: não existem refutações sem a substituição por uma teoria melhor. Kuhn está errado ao pensar que as revoluções científicas são mudanças repentinas e irracionais no pensamento científico. A história da ciência refuta tanto Popper quanto Kuhn: em uma inspeção cuidadosa, tanto os experimentos cruciais popperianos quanto as revoluções kuhnianas revelam-se mitos: o que normalmente acontece é que programas de pesquisa progressivos substituem os degenerativos (LAKATOS, 1978, p. 6, tradução nossa).

Assim, ao contrário de Popper, que propõe uma avaliação das teorias individualmente, a metodologia dos programas de pesquisa sugere que devemos avaliar os programas de pesquisa como um todo, em suas várias versões historicamente sucessivas. Afinal, um programa de pesquisa nada mais é que uma sucessão histórica de teorias em torno de um núcleo duro de teses metodologicamente infalsificáveis.

Assim, a ideia de progressividade de um programa de pesquisa é fundamental para avaliarmos a qualidade do programa científico. Muitos consideram que a metodologia dos programas de pesquisa se configurou como um novo critério de racionalidade científica, e uma ferramenta valiosa para analisarmos o progresso da ciência.

4.2 A edição genômica enquanto Programa de Pesquisa

O programa de pesquisa da biologia molecular passou por uma fase enciclopédica, focada em descoberta de genes e sequenciamento de genomas. Durante a década de 90, inúmeras espécies tiveram seus genomas decifrados e publicados. Talvez o auge desse período enciclopédico tenha sido o Projeto Genoma Humano, encerrado em 2000, que atraiu muita atenção e cobertura midiática. O

projeto trouxe menos respostas do que o esperado, e pouco esclarecimento real do papel da genética no desenvolvimento dos complexos sistemas biológicos.

Porém, atualmente, com a virada experimental permitida pelas novas tecnologias de edição genômica, ultrapassou-se a simples decodificação dos genomas. Partiu-se para a construção de fenômenos biológicos e organismos transgênicos, com dois principais objetivos: obter, a partir da experimentação direta do genoma, respostas sobre o funcionamento da genética e do desenvolvimento; e segundo, desenvolver novas biotecnologias de interesse.

A tecnologia do CRISPR mudou a maneira de se fazer ciência básica em biologia molecular e genética. Conforme tentamos expor nas seções anteriores, o CRISPR transformou a maneira de formular e testar hipóteses, e orientou todo um campo de pesquisa através de sua heurística. Consiste basicamente em explorar o mundo biológico através das novas ferramentas que possibilitam reescrever o genoma em estudo, conforme a conveniência dos pesquisadores, e observar o resultado disso diretamente. É uma maneira de formular e testar hipóteses, que se torna mais acessível apenas recentemente, com a popularização das tecnologias de engenharia genética derivadas do CRISPR e de outras técnicas de biologia sintética, como os BioBricks.

Tendo em vista essas mudanças, é possível afirmar que se configura em um novo programa de pesquisa? Acreditamos que sim, e chamamos de edição genômica esse programa. Tentaremos, aqui, delinear porque a edição genômica, após transformações em sua cultura material e laboratorial, se consolida enquanto um programa de pesquisa no sentido lakatosiano.

A edição genômica apresenta as características típicas de um programa de pesquisa, conforme apresentadas por Lakatos. Seu núcleo duro consiste nas premissas epistemológicas que, por decisão metodológica, são fundamentais e não são facilmente abandonadas durante o processo de pesquisa.

No núcleo duro desse programa de pesquisa encontramos o fisicismo ontológico acoplado ao reducionismo epistemológico (uso de explicações reducionistas) e em grande medida o reducionismo metodológico (orientação das pesquisas na busca de explicações reducionistas). Mantém-se o foco gene-centrado ou molécula-centrado, e explicações organicistas/sistêmicas são relegadas a um segundo plano.

Nesse sentido, a edição genômica trabalha com a premissa de que os sistemas biológicos que ela investiga podem ser, a princípio, decompostos, se não integralmente, ao menos parcialmente. A possibilidade de decomposição *a priori*, total ou parcial, dos sistemas biológicos, acoplada com estratégias *bottom-up* de reconstrução do desenvolvimento a partir de alterações exploratórias e amplas dos genomas, tanto *in vitro*, mas principalmente em modelos animais, compõe uma importante característica desse programa de pesquisa.

Em sua heurística positiva, temos a experimentação com edição massiva do genoma e experimentação com biologia sintética, com dois objetivos principais: formular e testar novas hipóteses, a partir de introdução de extensas mudanças em genomas, além da criação de novos fenômenos; desenvolver novas biotecnologias, com inúmeras aplicações em vários campos sociais, da saúde pública à agropecuária, passando pela medicina e a terapia gênica.

Ainda na heurística positiva do programa temos o reducionismo metodológico, ou seja, a busca por explicações reducionistas. A obtenção de explicações não reducionistas, *i.e.*, organicistas ou sistêmicas, é aceita após a extinção das abordagens moleculares e apenas por exclusão ou hipótese *ad hoc*, na ausência de uma explicação reducionista satisfatória. Ou seja, diante de um novo problema biológico, a edição genômica tenta criar um modelo em laboratório e fazer múltiplas alterações genéticas experimentais, para compreender melhor o fenômeno a partir de abordagens reducionistas.

Uma das principais mudanças epistemológicas promovidas pelo CRISPR é a possibilidade de investigar o efeito de certos genes de uma forma direta. Anteriormente, a melhor maneira de abordar efeitos genéticos, especialmente em organismos vivos adultos, era realizar comparações estatísticas após o levantamento do genoma dos organismos. Atualmente, é possível simplesmente inserir uma ou mais cópias de gene de interesse em um embrião e acompanhar as mudanças no desenvolvimento do organismo em primeira mão.

Outro ponto relevante da heurística positiva da edição genômica é o uso de modelos animais, mais especificamente a modificação via edição de genomas dos modelos animais, com o objetivo de gerar modelos mais interessantes para a prática científica. O uso de modelos animais sempre foi muito importante para o desenvolvimento das ciências biomédicas. Inclusive, um dos primeiros tratados de medicina moderna, publicado por William Harvey, em 1662, sobre a circulação do

sangue, utilizou cachorros como modelo para descrição da circulação humana. As polêmicas relativas à ética da experimentação animal são um assunto complexo e fogem do escopo deste trabalho. Adotaremos a posição corrente em ciências biomédicas, que endossa a utilização de modelos animais nas práticas de pesquisa, respeitando-se os cânones de ética em pesquisa animal.

Assumindo que modelos animais continuarão sendo utilizados no futuro próximo, é justo afirmar que a edição genômica terá um papel chave no desenvolvimento dos novos modelos animais para ciências biomédicas. Se quisermos de fato compreender a fisiologia do corpo humano e, principalmente, a fisiopatologia das doenças, a pesquisa com modelos animais é e vai continuar sendo essencial para a pesquisa biomédica.

Mas por que a pesquisa biomédica com modelos animais é importante? Primeiramente, compartilhamos ancestrais em comum, o que permite inferências de modelos animais para a fisiologia humana. Pesquisas *in vitro* são úteis e importantes, e representam normalmente o primeiro passo das pesquisas biomédicas. Apesar dos modelos virtuais terem seu lugar na pesquisa, tais abordagens têm limitações. Para realmente avançarmos nas pesquisas biomédicas, os modelos de fisiologia normal e patológica em modelos animais são essenciais.

A heurística da edição genômica permite a construção de modelos de saúde e doença muito mais precisos e interessantes para a pesquisa básica. Por possuímos ancestrais em comum com toda vida na terra, muitos dos processos anatomofisiológicos e metabólicos são surpreendentemente similares.

Um dos exemplos da heurística do CRISPR sendo aplicada na construção de modelos animais é a utilização do peixe-zebra. O peixe-zebra já é um velho conhecido da biologia do desenvolvimento, porém, a aplicação da tecnologia do CRISPR possibilitou alterações genéticas em larga escala para compreensão da fisiopatologia de doenças. Nesse exemplo, a equipe liderada por Shawn Burgess fez a desativação gênica (*knockout genes*) em larga escala para compreender o desenvolvimento da audição e da surdez. Foi feita a desativação de 82 genes do peixe-zebra, dos quais 50 estão associados a genes humanos similares ligados à surdez (VARSHNEY et al., 2015).

Agora, as linhagens alteradas de peixe-zebra estão sendo avaliadas para compreender-se como exatamente cada um desses genes está ligado ao desenvolvimento da audição, e seu possível papel na surdez. Esse é apenas um

exemplo de uma estratégia heurística possibilitada pela tecnologia CRISPR, e conforme Burgess afirmou em entrevista, ele acredita que essa estratégia poderá levar a pesquisas em ainda mais larga escala: “Mostramos que, com recursos relativamente modestos, é possível analisar centenas de genes (...) Na escala da *big science*, você poderia analisar todos os genes no genoma com o que seria um investimento científico relativamente moderado “ (BENOWITZ, 2015). A estratégia de alterações genômicas em larga escala, para compreensão do papel de genes no desenvolvimento, também compõe a heurística positiva da edição genômica enquanto programa de pesquisa.

As possibilidades heurísticas do CRISPR em muito superam as limitações das técnicas tradicionais de engenharia genética (RIORDAN et al., 2015). Conforme já explicitamos anteriormente:

A técnica pode ser aplicada a praticamente qualquer tipo de célula de qualquer espécie vegetal ou animal, desde bactérias até seres humanos. Em segundo lugar, ela pode direcionar precisamente qualquer região em um genoma, bloqueando completamente a função de um gene, ou sutilmente modificando-o, introduzindo uma mutação de marcador fluorescente. Terceiro, a eficiência do direcionamento de genes é extremamente alta (...). Quarto, esse tipo de engenharia genética não deixa vestígios de DNA estrangeiro no genoma modificado. Finalmente, as ferramentas para o mais novo tipo de edição de genoma são simples de preparar, estando bem dentro do poder de qualquer cientista com habilidades, reagentes e equipamentos básicos de biologia molecular. (...) Mas do ponto de vista da modificação genética da vida, talvez o aspecto mais revolucionário da edição do genoma seja a facilidade com que ele pode ser aplicado a um óvulo fertilizado, a fonte de toda a vida multicelular complexa (RIORDAN et al., 2015 apud PARINGTON, 2016, p. 83, tradução nossa).

Outro exemplo foi o experimento que inseriu um gene humano ligado ao desenvolvimento cerebral em embriões de macaco-rhesus (SHI et al., 2019). Tendo em vista que o tamanho e a cognição do cérebro são as características importantes que distinguem os humanos dos demais primatas, a possibilidade de avaliar o efeito do gene MCPH1 (ligado ao neurodesenvolvimento humano) no desenvolvimento do macaco-rhesus pode nos revelar muitas informações sobre o desenvolvimento neurológico do próprio cérebro humano, e o papel desse gene nesse processo.

Os achados neurofisiológicos foram interessantes. Os macacos transgênicos com o gene humano demonstraram diversas características do desenvolvimento neurológico humano em seu desenvolvimento. Essa foi provavelmente a primeira tentativa de investigar experimentalmente a base genética e evolutiva do neurodesenvolvimento humano usando modelos animais transgênicos. Aplicações dessa estratégia englobam não só a neurologia, mas quase todas as áreas de

interesse biomédico, como imunologia, oncologia, entre outras. Esse experimento (SHI et al., 2019) será analisado na seção 6 deste trabalho.

Tendo apresentado alguns exemplos da prática de pesquisa da edição genômica, é conveniente enumerar as teses e pressupostos filosóficos presentes no núcleo duro desse programa de pesquisa:

- (1) Fisicismo ontológico;
- (2) Reduccionismo epistemológico;
- (3) Endosso à síntese neodarwiniana;
- (4) Gene-centrismo ou moléculo-centrismo, centralidade do DNA na ontogênese e na evolução;
- (5) Decomponibilidade dos sistemas biológicos;

Tal lista não visa esgotar todos de pressupostos filosóficos no núcleo duro do programa de pesquisa da edição genômica. Admite-se que podem existir outros pressupostos filosóficos relevantes não enumerados aqui.

Importante ressaltar que o núcleo duro define a heurística negativa de um programa de pesquisa, ou seja, qualquer linha de pesquisa que ataque as hipóteses do núcleo duro estaria levando ao abandono do próprio programa de pesquisa.

Além da heurística negativa delimitada pelo núcleo duro, podemos também resumir as teses filosóficas que formam a heurística positiva do programa de pesquisa da edição genômica:

- (1) Reduccionismo metodológico – busca por explicações reducionistas, de preferência moleculares, aceitando-se explicações sistêmicas ou organicistas apenas por exclusão;
- (2) Experimentalismo e intervencionismo;
- (3) Pesquisa exploratória incluindo largas alterações no genoma;
- (4) Foco em criação e modificação de modelos animais;
- (5) Alterações diretas de genes de interesse, com menor foco e comparações estatísticas;
- (6) Criação de fenômenos biológicos – biologia sintética apresenta tal característica de maneira mais relevante; muitos dos objetos de pesquisa da biologia sintética não são fruto direto da evolução, mas criações humanas;
- (7) Foco em criação de novos fenômenos biológicos.

Novamente, a lista não pretende esgotar todas as teses filosóficas presentes na heurística positiva do programa de pesquisa, mas tentar resumir o que foi apresentado ao longo do trabalho até aqui.

Dessa maneira, tentamos resumir o que pensamos ser os elementos do núcleo duro e heurística positiva nesse programa de pesquisa. Tudo indica que a heurística da edição genômica deve contribuir para o progresso da biologia molecular, da genética, e de outras áreas, como a própria biologia evolutiva, permitindo por um lado a confirmação da progressividade das abordagens reducionistas, ou demonstrando de maneira clara os limites do reducionismo, assim abrindo caminho para abordagens não-reducionistas. Mas tudo indica que um longo período de ciência normal, muito focado em alterações e experimentações genéticas, visando tanto o aumento de compreensão dos organismos, como produção de biotecnologias, deve prosseguir pelas próximas décadas do século XXI.

4.3 O argumento experimental em defesa do reducionismo epistemológico

Acreditamos que o debate sobre reducionismo e antirreducionismo em filosofia da ciência possui um aspecto empírico, ou melhor, meta-empírico. Ou seja, poderíamos obter respostas sobre esse problema filosófico ao observarmos a prática científica, de maneira que evidências empíricas podem exercer papel importante na contribuição desse debate. Conforme afirma Gillett em seu livro *Reduction and Emergence in Science and Philosophy*, os debates sobre reducionismo são importantes e atuais na conjuntura tanto científica quanto filosófica:

Meu trabalho, portanto, mostra que, longe de ser mera retórica, recentes disputas científicas sobre redução e emergência envolvem hipóteses científicas concorrentes, substantivas, que diferem sobre a natureza e a estrutura de casos concretos de explicação composicional nas ciências de maneiras empiricamente solucionáveis. Nossos novos debates são, portanto, debates científicos plausivelmente importantes sobre questões substantivas (GILLETT, 2016, p. 25, tradução nossa).

A constatação da complexidade que é a genética molecular em eucariotos e a gradual consolidação dos conceitos trazidos pela Síntese Evolutiva Estendida (SEE) têm colaborado para concepções não-reducionistas e não gene-centradas dos sistemas biológicos (LALAND *et al.*, 2105). Também nesse sentido temos a biologia sistêmica do desenvolvimento (*developmental systems biology*), que critica a centralidade do DNA na herança e trabalha com uma série de outras causas do desenvolvimento, sem atribuir nenhuma prioridade causal para os genes e o DNA. A

epigenética nos mostrou que o ambiente pode afetar a expressão de genes, inclusive tornando herdáveis padrões de sinalização genômicas adquiridas.

Porém, simultaneamente, temos a recente explosão no campo da engenharia genética proporcionada pelo CRISPR desde 2012. A simples manipulação de segmentos de DNA, sem manipulação das estruturas epigenéticas, sem alterações ambientais ou outras considerações não-reducionistas, vêm gerando toda uma gama de novos organismos, novos efeitos e fenômenos biológicos, alterações na fenogênese, mudanças nos padrões de herança (*gene drive*), além da criação de formas de vida artificiais. Tudo isso a partir de concepções e práticas reducionistas e intervencionistas, fundamentadas no paradigma da síntese neodarwiniana e no conceito de gene molecular.

Seria o argumento experimental uma defesa possível da posição reducionista gene-centrada? É claro que retornar ao conceito clássico do gene mendeliano, onde existe uma relação direta 1 para 1 entre genes e traços genotípicos, entre segmentos de DNA e RNAm/polipeptídeo não é sustentável. A Epigenética é imensamente importante e uns dos campos mais dinâmicos da pesquisa biológica hoje. Porém, não deveríamos rever o debate à luz das atuais mudanças experimentais em edição genômica?

Os princípios dos programas de pesquisa reducionistas – (1) fundamentalismo, (2) hierarquia abstrata, (3) hierarquia espacial (SARKAR, 2005, p. 108) – são adequados como base para explicações em biologia molecular e genética, além de orientarem a prática experimental.

Assim, também entendemos que as estratégias da edição genômica são compatíveis com a descrição das explicações reducionistas, conforme expostas por Kaiser (2015) e sua *ontic account of reduction*.

Assim, propomos o *argumento experimental em defesa do reducionismo epistemológico*. Consideramos que, com base no demonstrado, fica evidente que o *reducionismo epistemológico* ainda é um programa de pesquisa fértil para a biologia, seja na construção de explicações biológicas, seja na manipulação e intervenção em sistemas orgânicos. A prática experimental tem demonstrado que o reducionismo epistemológico é base fundamental de um programa de pesquisa progressivo, constituindo, assim, uma possível defesa filosófica de sua adesão.

**PARTE DOIS: EDIÇÃO GENÔMICA E OS SISTEMAS EXPERIMENTAIS
(INTERVIR)**

5 FILOSOFIA DO EXPERIMENTO CIENTÍFICO

“Experiments have a life of their own” – Ian Hacking

5.1 O novo experimentalismo em filosofia da ciência

Tradicionalmente, a filosofia da ciência se preocupa principalmente com as teorias científicas. A filosofia da biologia foi por muito tempo quase que exclusivamente uma filosofia da teoria evolutiva. O foco tendia a ser em como as teorias representam a realidade e a relação entre as teorias. O experimento científico era visto como tendo um papel subordinado, normalmente atrelado a duas funções: (1) a de fornecer bases para argumentos teóricos indutivos (indutivistas); (2) Corroborar ou falsear teorias (falsificacionistas). Por muito tempo, filosofia da ciência foi em primeiro lugar a filosofia das teorias científicas.

Uma das correntes que expressava essa relativa negligência em relação ao papel da experimentação na filosofia da ciência foi o Positivismo Lógico. Eles viam as experimentações e, conseqüentemente, as observações provenientes delas (chamadas de fatos observacionais), como meras premissas das argumentações científicas, os argumentos tendo função indutiva:

A filosofia da ciência que se desenvolveu a partir do positivismo do século XX colocou uma forte ênfase no fato observacional como modo de controle do crescimento teórico, mas, embora os enunciados teóricos logicamente articulados em conjunto com declarações de fatos observacionais, de forma cada vez mais sofisticadas à medida que o positivismo se desenvolvia, prestava-se pouca atenção à maneira pela qual as declarações de fato observacional foram produzidas na prática experimental. Partia-se do princípio de que a ciência era capaz de fornecer uma base de fatos observacionais incontrovertida (ACKERMAN, 1989, p. 185, tradução nossa).

Por outro lado, a tradição popperiana, apesar de crítica ao positivismo, manteve-se com uma visão centrada em teorias. Entende que os experimentos têm um papel subordinado à teorização, servindo apenas como ferramentas para falsificação de teorias. Os experimentos geram sentenças observacionais, que são as premissas dos argumentos dedutivos utilizados no processo de falsificação de teorias. Popper sintetiza o que, na sua visão, seria a relação entre experimentação e observação em uma passagem d'*A Lógica da Pesquisa Científica*:

O teórico propõe certas questões bem delimitadas ao experimentador e este, através do experimento, tenta chegar a uma resposta decisiva para essas questões, e não para outras. Todas as outras ele se empenha por excluir. (Neste ponto, a relativa

independência dos subsistemas de uma teoria pode ganhar relevo.) Assim, ele faz a prova com respeito à uma questão única, "... tão atento quanto possível a ela, mas tão insensível quanto possível a todas as demais questões conexas... Parte desse trabalho consiste em afastar todas as possíveis fontes de erro" (apud WEYL, 1949, p. 116). Seria erro, porém, supor que um experimentador procede assim "para lançar a luz sobre o trabalho do teórico" (apud WEYL, 1949, p. 116), ou, talvez, para oferecer ao teórico base em que apoiar generalizações indutivas. Ao contrário, o teórico deve ter, muito antes, realizado o seu trabalho, ou, pelo menos, a parte mais importante desse trabalho: deve ter formulado, tão claramente quanto possível, sua pergunta. Desse modo, é ele quem mostra o caminho ao experimentador. E o próprio experimentador não está principalmente empenhado em fazer observações exatas; seu trabalho é também em grande parte, de natureza teórica. A teoria domina o trabalho experimental desde o seu planejamento inicial até os toques finais no laboratório (POPPER, 2013, p. 93).

Igualmente, a centralidade das teorias também está presente na filosofia da ciência kuhniana, focado em paradigmas. A visão kuhniana de certa maneira também coloca uma subordinação total da experimentação em relação à teorização, inclusive excluindo a possibilidade de observações que não sejam contaminadas pelas teorias, uma vez que toda experimentação ocorre dentro de um paradigma (que é um corpo teórico).

Mas ciência é mais do que apenas representação teórica de fenômenos naturais. Um dos aspectos mais importantes da ciência é a intervenção na natureza. E a forma mais comum de intervenção na natureza é através do experimento científico. Uma das tentativas de mudar essa tendência e passar a explorar com mais profundidade a experimentação científica se consolidou no fim do século XX (HACKING, 2012; WEBER, 2005; RHEINBERGER, 1993), tanto em história e filosofia da ciência geral como na história e filosofia da biologia. Esse movimento, que discute a cultura material e a cultura experimental das ciências, foi chamado de "the new experimentalism" (ACKERMANN, 1989), ou o novo experimentalismo:

O empirismo é assim ressuscitado (embora transformado) ao se buscar um relato filosófico dos dados experimentais que funcionam como pontos de articulação sólidos para controlar conjecturas teóricas. A experimentação deve ser importante para ciência, ou já teria desaparecido como algo fora de moda. Uma relato filosófico que dê sua importância é necessário (ACKERMANN, 1989, p. 186, tradução nossa).

Uma das ideias centrais do novo experimentalismo é o olhar mais atento à experimentação, e seu papel na construção do conhecimento científico e na intervenção na natureza. Nas palavras de Hacking, um de seus principais autores:

Hoje, a história das ciências naturais é quase sempre escrita sob a forma de uma história da teorização. A filosofia da ciência tornou-se a filosofia da teoria, e chegou-se ao ponto até de se colocar em dúvida a existência de observações ou experimentos que antecederem as teorias. Espero, com as páginas que se seguem, iniciar um movimento de retorno a Bacon, de modo que possamos atentar mais seriamente para

a ciência experimental. A experimentação possui vida própria (HACKING, 2012, p. 236).

Outro autor que aponta a importância das transformações da cultura material para o desenvolvimento da ciência, mas da perspectiva da sociologia da ciência, é Terry Shinn. Em seu livro *Por uma Sociologia Transversalista da Ciência* (SHINN; RAGOUET, 2008), nos apresenta o exemplo do surgimento das ultracentrifugas, e como elas transformaram a prática da biologia. Em uma passagem, criticando a noção de paradigma em Kuhn, Shinn e Ragouet explicitam a importância das microculturas científicas, muitas vezes diretamente ligadas a uma prática experimental específica:

O estudo de uma especialidade como a física de partículas mostra que essa comunidade está dividida em subculturas teórica, experimental e instrumental, dotadas de uma autonomia relativa que explica que as mudanças que afetam uma entre elas não são forçosamente seguidas de transformações nas outras (cf GALISSON, 1997). Ao opor os defensores do empirismo lógico a tese de um forte efeito de enquadramento da teoria à observação, Kuhn negligencia enormemente o papel dos instrumentos na atividade científica. (...)Kuhn não enxerga como o microscópio revolucionou a ciência (cf Rasmussen, 1997) e o papel decisivo do radiotelescópio na exploração de porções desconhecidas do universo astronômico (cf. Edge & Mulkay, 1976). Existem muitas outras ilustrações do impacto importante da instrumentação sobre a evolução da ciência. Poder-se-ia evocar o exemplo da ultra centrífuga de Jesse Beams (1898-1977) nos anos 1930 e 1940, cuja invenção revolucionou a bacteriologia, a virologia e a biologia celular (cf Shinn 2000b), ou ainda, o exemplo do laser. A ciência não se reduz a teoria (SHINN; RAGOUET, 2008, p. 53).

Peter Galisson foi um historiador da física e discutiu o papel das transformações materiais e da cultura experimental como causas de revoluções científicas. Conforme trecho escrito por Dyson comparando a ideia de revoluções científicas por trocas de paradigmas kuhnianos com as mudanças materiais a partir de uma descrição galissoniana:

Martin Ryle, da Universidade de Cambridge, estava resgatando antenas de radar militares abandonadas e convertendo-as em radiotelescópios para explorar o universo. Ele encontrou uma surpreendente abundância de fontes de rádio poderosas nas distâncias cosmológicas. Willis Lamb, da Universidade de Columbia, estava usando espectroscopia de micro-ondas para explorar a finíssima estrutura do átomo de hidrogênio com uma precisão amplamente melhorada. Ele encontrou evidências de interação do átomo com cargas e correntes induzidas por ele no espaço vazio. Maurice Wilkins e Rosalind Franklin, do Kings College, em Londres, usaram a difração de raios X para explorar a estrutura do DNA. Suas fotos levaram Francis Crick e James Watson à descoberta da dupla hélice do DNA. Melvin Calvin em Berkeley estava usando química de traçador radioativo e cromatografia em papel para explorar a fotossíntese. Ele encontrou a cadeia de reações pelas quais as plantas usam a luz solar para converter o dióxido de carbono em açúcar. Quatro novas ferramentas criaram quatro ciências. Dez anos após o fim da Segunda Guerra Mundial, a ciência galissoniana estava rugindo à frente, enquanto os sonhos kuhnianos haviam desaparecido. E assim continuou pelo resto do século XX (DYSON, 2012, p. 1426).

Vimos que diversos filósofos, sociólogos e historiadores da ciência participam desse movimento que reconhece que ressalta a importância da experimentação. Mas o que exatamente Hacking quer dizer com “a experimentação possui vida própria”? Ela expressa a noção de que a prática experimental pode ser independente de teorizações de alto-nível, e que pode ocorrer por motivos outros que o de testar teorias. Sobretudo, ele defende que o conhecimento experimental tem um funcionamento próprio, com uma dinâmica própria, que pode ir muito além das controvérsias teóricas.

Hacking também conclui, a partir da observação da prática laboratorial, sobre o realismo de entidades. Ou seja, ele extrai conclusões sobre o *status* ontológico de entidades teóricas a partir de sua manipulação corriqueira como instrumento da prática de pesquisa. Ele enfrenta, assim, um problema filosófico clássico (ontologia de entidades inobserváveis) a partir de observações e reflexões sobre a prática experimental.

Hacking propõe um reexame do papel da experimentação, a partir de estudos na física. Porém, acreditamos que esse reexame era tão necessário nas ciências experimentais da vida quanto na física. Nós pretendemos demonstrar que grande parte da experimentação em edição genômica ocorre relativamente independente das teorias de nível superior, e não tem como objetivo o teste de teorias, mas sim a exploração dos sistemas experimentais. Assim, se aceitarmos essa perspectiva, fica claro que o conhecimento experimental tem uma dinâmica interna própria, e que análises teóricas e filosóficas que apenas focam no desenvolvimento de teorias serão incapazes de mensurar essa dinâmica própria da experimentação.

Outra tese importante do novo experimentalismo é a de que o conhecimento experimental possui uma estrutura própria e uma estabilidade interna, de maneira que pode sobreviver a transições nas teorias de alto nível. A relação entre observação e teoria foi uma das mudanças bastante discutidas pelo novo experimentalismo, contrastando novamente com as perspectivas dos paradigmas kuhnianos. As crenças teóricas que informam as observações, muitas vezes são parcialmente independentes das teorias de alto nível, que estão sujeitas à prova experimental.

Assim, vemos que a antiga distinção entre observação e experimentação ganha nova vida. Um dos aspectos mais relevantes das pesquisas com edição genômica é o aspecto da intervenção direta nos organismos, reestruturando e reinventando a organização da vida.

Para compreender adequadamente a pesquisa com edição genômica, a nova perspectiva em a relação à observação proposta pelos novos experimentalistas é essencial, uma vez que eles levam em conta que a experimentação intervém ativamente sobre os objetos da pesquisa, muitas vezes verdadeiramente construindo os fenômenos que serão os objetos da teoria. Essa intervenção direta em sistemas naturais difere muito da perspectiva de experimentação, enquanto testagem de teorias ou como bases para argumentação inferencial no nível das teorias.

Em suma, podemos tentar resumir as teses do novo experimentalismo em 5 principais (WEBER, 2005):

(1) A experimentação tem outras funções na pesquisa científica além do teste de teorias de alto nível. Por exemplo, uma parte importante da experimentação é exploratória;

(2) O conhecimento experimental tem sua própria lógica e estabilidade interna que pode inclusive sobreviver a grandes transições nas teorias de alto nível;

(3) Olhar diferente sobre a distinção entre observação e experimentação. A principal diferença consiste no fato de que, na experimentação, os cientistas intervêm ativamente nos objetos ou sistemas naturais que estão estudando, modificando ou mesmo criando os fenômenos que serão observados;

(4) Algumas abordagens dentro do novo experimentalismo tentam desafiar a ideia de que as teorias são de alguma forma combinadas com a natureza, com base em resultados experimentais. Alguns autores propuseram por uma coevolução ou co-construção de teorias e experimentos (RHEINBERGER, 1994);

(5) Enfatiza que mais atenção deve ser dada aos detalhes da prática experimental, a fim de responder a algumas das questões relativas à inferência científica, teste de teoria entre outros problemas da filosofia da ciência.

E quanto à edição genômica? Ao observarmos as práticas de pesquisa, concluímos que, por certo, a experimentação em edição genômica também possui vida própria. Independentemente de supostas crises e reconstruções do conceito de gene (EL-HANI; MEYER, 2013; FOX KELLER, 2005) ou dos debates em torno da centralidade do DNA em biologia evolutiva e biologia do desenvolvimento (LALAND et al., 2014; JABLONKA; LAMB, 2014), a edição genômica segue seu rumo experimental, com expansão de seus sistemas experimentais, criação de novos fenômenos biológicos e multiplicidades de intervenções nos organismos.

Nesse sentido, a experimentação com o CRISPR pode ser exploratória, cujo objetivo não está ligado ao teste de teorias de alto nível, por exemplo, a inserção de genes do neurodesenvolvimento humano em macacos-rhesus (SHI et al., 2019). Tal experimento ocorreu como uma forma de investigação aberta. Muito embora os testes cognitivos de memória e aprendizagem aos quais os macacos foram submetidos já estivesse previamente planejado, o caráter exploratório desse experimento era evidente. Outro exemplo, já discutido aqui, foram as reconstruções sintéticas de cromossomos de leveduras, com profundas modificações da estrutura do cromossomo durante a experimentação (ANNALURU et al., 2014).

Assim, parte da ciência feita com o CRISPR é voltada para a criação de fenômenos, criação de tecnologia ou investigação direta e exploratória da natureza, e não tanto de sua teorização. A testagem de teorias de alto-nível representa pouco do que é feito com os sistemas experimentais de edição genômica.

Consideramos que a edição genômica representa a prática científica do ideal baconiano (o equilíbrio entre a representação e a intervenção na natureza) com experimentação com genomas, inserção de genes exógenos para gerar novos fenótipos, desenvolvimento de novos fenômenos biológicos e novas formas de vida sintética, bem como a investigação do funcionamento dos organismos, no jogo da representação e da intervenção.

Na primeira parte deste trabalho focamos nos aspectos mais teóricos da edição genômica, em uma abordagem mais tradicional em filosofia da Ciência. Discutimos o reducionismo na seção 3 e a estrutura dos programas de pesquisa na seção 4, dois temas típicos de abordagens voltadas à centralidade da teorização. Porém, pretendemos na presente seção apresentar uma visão da edição genômica mais alinhada à abordagem do novo experimentalismo. Importante destacar que acreditamos que as análises a partir de uma perspectiva de sistemas experimentais não sejam incompatíveis com a filosofia da ciência de teorias, mas sim complementar.

Tentaremos aplicar esses princípios do novo experimentalismo ao que vimos sobre a experimentação em edição genômica, e até que ponto uma abordagem filosófica focada no experimento contribuirá para nossa compreensão filosófica da ciência.

5.2 Os Sistemas Experimentais

Apresentamos o novo experimentalismo, porém, ainda não definimos o que é um experimento científico. Quais são as características que diferenciam ciência experimental e ciência teórica? Qual a diferença entre experimento científico, experimento mental, simulação ou especulação? Essas são algumas das perguntas que tentaremos elaborar nesta seção.

Certamente, experimentos científicos fazem parte de quase todas as ciências, e ao observarmos suas características, podemos chegar a algumas conclusões. Experimentos, sejam de pequena, média ou larga escala, intervêm ativamente no mundo físico. Mais do que apenas intervir, devem, ao fazê-lo, produzir novos objetos, substâncias, fenômenos, processos ou explicitar o que antes não estava evidente (RADDER, 2009). Tanto a intervenção na natureza quanto a produção de fenômenos são características típicas da experimentação, e possuem implicações filosóficas relevantes.

O trabalho experimental, nesse sentido, se diferencia do trabalho teórico, pela *realização material do sistema experimental*. Mesmo que o trabalho teórico se dê com uso de materiais, e.g., papel e caneta, computadores, régua, compasso, entre outros, o trabalho teórico não engloba essa realização material de um sistema experimental.

Por que a mera teorização ou criação de um modelo virtual não bastaria? A realização material do sistema experimental sempre vai ser diferente dos ditos experimentos mentais, modelos virtuais ou simulações. Os experimentos mentais, bem comuns na filosofia, podem ser compreendidos mais como tipos particulares de argumentos teóricos (RADDER, 2009), que nos ajudam a definir posições ou a esclarecer o pensamento. Podem ser factíveis ou impossíveis na prática, mas até sua realização material, a natureza de um experimento mental é a mesma de um argumento teórico.

Nesse contexto, chegamos ao conceito de sistema experimental conforme foi elaborado por Hans-Jörg Rheinberger. Rheinberger é um historiador da biologia, e um dos responsáveis pela virada experimental em história e filosofia da biologia. Foi um dos primeiros autores que elaborou filosoficamente o conceito de sistema experimental. No livro *Toward a History of Epistemic Things* (RHEINBERGER, 1997), ele define os sistemas experimentais como: “sistemas de manipulação projetados para dar respostas desconhecidas a perguntas que os pesquisadores ainda não

fizeram claramente” (RHEINBERGER, 1997, p. 28, tradução nossa). O conceito de experimento científico está intrinsecamente relacionado ao conceito de sistema experimental, afinal, a experimentação científica envolve a realização material de um sistema experimental. Assim, eles se apresentam como “as menores unidades integrais do trabalho de pesquisa” (RHEINBERGER, 1997, p. 28, tradução nossa).

A noção de sistema experimental não é nada estranha ao cientista do laboratório, e faz parte do jargão científico elaborado em uma forma pré-teórica:

A noção de um sistema experimental é familiar aos biólogos experimentais. No vernáculo de laboratório padrão, parece designar uma combinação de materiais biológicos (por exemplo, tecidos, células, linhagens bacterianas), instrumentos, procedimentos de preparação, técnicas de medição e controles que servem para estudar um processo biológico específico. Como todo estudante de pós-graduação sabe, o sucesso de um projeto de pesquisa depende crucialmente de o sistema experimental “funcionar” - seja o que for que isso signifique com precisão. Como consequência, uma parte considerável da prática experimental consiste em estabelecer sistemas experimentais que funcionem (WEBER, 2005, p. 131, tradução nossa).

Rheinberger antecipa muitas das teses do novo experimentalismo, mostrando que a pesquisa em biologia experimental sempre “começa com a escolha de um sistema e não com a escolha de um referencial teórico” (RHEINBERGER, 1997, p. 25, tradução nossa):

Sistemas experimentais como o aqui descrito, conforme mencionado no início, adquirem vida própria? Eles lentamente crescem em uma espécie de hardware científico dentro do qual o software mais frágil de “coisas epistêmicas” é articulado, conectado, desconectado, colocado e deslocado. Certamente eles delineiam o reino do possível. Mas, via de regra, eles não criam orientações rígidas; pelo contrário, é a marca registrada dos sistemas experimentais produtivos que sua reprodução diferencial leva a eventos que podem induzir grandes mudanças de perspectiva dentro ou além de seus limites. De certa forma, eles procedem desconstruindo continuamente sua perspectiva (RHEINBERGER, 1993, p. 471, tradução nossa).

Dessa maneira, a prática experimental frequentemente não é realizada em torno de teorias, e isso é especialmente preponderante nas disciplinas experimentais da biologia:

Se concebermos o processo de pesquisa como um movimento em que, eventualmente, surge algo novo que não pode em geral ser previsto por um “sistema teórico” e que não é gerado inevitavelmente pelo “sistema prático” de experimentação, nos deparamos com uma situação bastante típica: a prática é subdeterminada pela teoria, e o remendar de teorias é subdeterminado pela prática. Esse desajuste mútuo é exatamente o que torna o processo experimental um processo de pesquisa (RHEINBERGER, 1993, p. 458, tradução nossa).

No livro *Toward a History of Epistemic Things* (1997), Rheinberger apresenta relato histórico detalhado do surgimento do sistema experimental de síntese de

proteína *in vitro*, desenvolvido durante as décadas 40, 50 e 60 do século XX, que eventualmente contribuíram no processo de deciframento do código genético e da consolidação do que hoje é a biologia molecular.

O sistema experimental de síntese de proteína não foi inicialmente projetado para realizar essa tarefa. Originalmente, foi projetado para estudar o funcionamento de células cancerígenas e seus mecanismos de síntese proteica. Porém, ao desenvolver um mecanismo de síntese proteica *in vitro*, o sistema experimental foi peça fundamental para a biologia experimental. Alguns dos usos foram o estudo de transporte de proteínas nos retículos endoplasmáticos, funcionamento de membranas mitocondriais, entre outros:

De um modo geral, o que hoje chamamos de “biologia molecular” emergiu e foi sustentado por uma multiplicidade de sistemas experimentais amplamente dispersos, inseridos de forma diferente e vagamente conectados para caracterizar seres vivos ao nível de macromoléculas biologicamente relevantes. Ao implementar diferentes modos de análise técnica, esses sistemas criaram um novo espaço de representação no qual os conceitos centrais da biologia molecular foram gradualmente se articulando. Em termos de seu surgimento histórico, esse processo ainda é mal compreendido. Parece que ainda temos que encontrar um nível apropriado de análise em que as principais características de sua dinâmica penetrante se tornem óbvias (RHEINBERGER, 1993, p. 443, tradução nossa).

Ao analisar a evolução do sistema experimental, ele fez a síntese da dimensão filosófica e da dimensão histórica do processo científico em torno de sistemas experimentais. A partir desse foco, conseguiu explicar a dinâmica da pesquisa de uma maneira que não seria possível através de uma abordagem focada em teorias. Mostra que os sistemas experimentais têm significativa influência nas direções que a pesquisa toma, mostrando assim que qualquer análise filosófica ou relato histórico de disciplinas biológicas que não leve em conta a perspectiva dos sistemas experimentais, focando-se unicamente em teorias, não conseguirá explicar de maneira satisfatória o porquê uma disciplina se desenvolveu da maneira que se desenvolveu. Assim, concordamos que: “o historiador da biologia experimental deve estudar de perto as configurações experimentais usadas pelos biólogos no laboratório e examinar seu papel no processo de pesquisa” (WEBER, 2005, p. 131, tradução nossa).

Rheinberger demonstra que, bem como os sistemas experimentais contemporâneos de edição genômica, o sistema experimental de síntese proteica *in vitro* não estava limitado às fronteiras disciplinares. Uma das teses defendidas por Rheinberger é que não só o sistema experimental não estava limitado a fronteiras

disciplinares e departamentais, como gerou a reorganização de diversas disciplinas científicas, bem como teve papel na consolidação da biologia molecular enquanto disciplina autônoma (RHEINBERGER, 1996). Ele demonstrou, também, como o sistema experimental de síntese proteica se misturou com outros sistemas experimentais, e se dividiu em outros sistemas descendentes, gerando assim diferentes sistemas experimentais. Rheinberger não nega que programas de pesquisa e teorias têm papel importante na pesquisa, e em alguns momentos foram adotados ou abandonados coletivamente pela comunidade científica. Mas, ao mesmo tempo, entende que a maior parte da atividade experimental não seja voltada para testar essas mesmas teorias e programas de pesquisa. Ele admite que o trabalho experimental pode ser usado para refutar ou corroborar afirmações teóricas, participando assim do processo de escolha, rejeição e corroboração de teorias de alto nível, mesmo que esse não seja sua única ou principal função.

Dessa maneira, Rheinberger propõe uma teoria da mudança científica bastante dinâmica. A partir de sua perspectiva, concluímos que o desenvolvimento das ciências experimentais pode não estar necessariamente relacionado às mudanças ou revoluções teóricas. Em sua perspectiva, a força principal de mudança nas ciências biológicas experimentais está relacionada às capacidades e características intrínsecas dos sistemas experimentais, e que as mudanças ocorrem pela incessante exploração das possibilidades e limites desses sistemas experimentais: “esses sistemas contêm todas as condições necessárias para um processo de pesquisa em sua totalidade” (HAGNER; RHEINBERGER, 1998 apud WEBER, 2005, p. 132, tradução nossa). Todas as condições necessárias envolvem tanto os recursos materiais quanto os recursos cognitivos:

É importante entender que os sistemas experimentais contêm os recursos materiais e cognitivos necessários para realizar experimentos. Os recursos materiais incluem os tecidos ou células biológicas que estão sendo estudados, as ferramentas de preparação (por exemplo, centrífugas) e os instrumentos de medição (por exemplo, contadores para medir a radioatividade). Os recursos cognitivos (meu termo) incluem as habilidades práticas necessárias para operar o aparato, bem como algum conhecimento teórico necessário para projetar experimentos e interpretar os dados. É evidente que Rheinberger pretende incluir recursos cognitivos em seus sistemas experimentais (...) (WEBER, 2005, p. 132, tradução nossa).

As mudanças científicas provenientes da exploração dos sistemas experimentais podem surgir também de movimentos de fusão de dois ou mais sistemas experimentais independentes. Rheinberger chama de “hibridização” (RHEINBERGER, 1997) a fusão de sistemas experimentais independentes. Ele

também registra a bifurcação, ou divisão de sistemas experimentais. Importante lembrar que esses movimentos de sistemas experimentais não respeitam os limites disciplinares tradicionais.

Junto com o conceito de sistema experimental, Rheinberger também apresenta o conceito de objeto epistêmico (*epistemic things*) (RHEINBERGER, 1997), que são: “entidades ou processos materiais - estruturas físicas, reações químicas, funções biológicas - que constituem os objetos de investigação” (RHEINBERGER, 1997, p. 28, tradução nossa). Os objetos epistêmicos que aparecem nos sistemas experimentais podem aparecer ou desaparecer inesperadamente, ou serem reconstruídos e reconstituídos sob novas formas, conforme a exploração de um sistema experimental avança. Rheinberger descreve o processo de estabilização dos objetos epistêmicos, que após devido aprimoramento podem “se transformar no repertório técnico do arranjo experimental” (RHEINBERGER, 1997, p. 29, tradução nossa). Objetos epistêmicos satisfatoriamente estabilizados dentro de um sistema experimental se tornam “objetos técnicos” (RHEINBERGER, 1997).

Um dos aspectos mais interessantes sobre a perspectiva dos sistemas experimentais é a relativa prescindibilidade de consenso para haver mudanças e progressos na exploração dos sistemas experimentais, um dos temas recorrentes do novo experimentalismo:

(...) o desenvolvimento do sistema experimental, na maioria das vezes, não dependia de um consenso teórico sobre a questão de qual mecanismo estava correto. Grande parte do trabalho experimental (...) ocorreu independentemente da controvérsia teórica (WEBER, 2005, p. 141, tradução nossa).

A perspectiva dos sistemas experimentais lança certas questões numa das distinções clássicas em filosofia da ciência: o contexto da descoberta *versus* o contexto da justificação. Numa abordagem tradicional focada em teorias, temos a visão de um cientista, que a partir de referencial teórico escolhe os experimentos, seguindo certas regras metodológicas, de modo que o experimento responda às perguntas postas pelos teóricos e possam atuar como ferramentas para testar, corroborar ou refutar as teorias. Pela lógica dos sistemas experimentais, a distinção entre o contexto da descoberta e o contexto da justificação não fica tão clara. Muitas vezes os novos fenômenos descobertos pela experimentação exploratória não possuem nem mesmo um arcabouço teórico bem elaborado, ou mesmo ideias claras sobre o que o fenômeno poderia ser previamente à sua descoberta.

Uma das conclusões que Rheinberger chega é sobre a metodologia do historiador da biologia, uma vez que ele endosse a perspectiva dos sistemas experimentais. Entendendo os sistemas experimentais como, antes de tudo, unidades funcionais de pesquisas, elas também funcionam, para ele, como as unidades privilegiadas de análise histórica (RHEINBERGER, 1997, 1994, 1993):

Proponho que nos afastemos da perspectiva de uma matriz disciplinar mais ou menos bem definida da biologia do século XX e nos movamos em direção ao que os cientistas estão inclinados a chamar de seus sistemas experimentais. Esses sistemas, via de regra, não respeitam os limites disciplinares, acadêmicos ou nacionais da política científica e dos programas de pesquisa. Na medida em que orientam a atividade de pesquisa, também podem ser úteis para a orientação do historiador (RHEINBERGER, 1993, p. 444).

Assim, a abordagem dos sistemas experimentais e a análise histórica, a partir da dinâmica interna dos sistemas experimentais, pode ser útil à compreensão do que ocorre em edição genômica na ciência contemporânea. Mas a realização material de um sistema experimental não esgota todas as características relevantes do que compõe um experimento científico; outros atributos também são relevantes.

5.3 A estabilidade e a reprodutibilidade dos experimentos científicos

Já vimos a importância do conceito de sistema experimental para a filosofia do experimento científico, mas existem outros conceitos importantes, como estabilidade e reprodutibilidade. Poucas intervenções no mundo material que geram produção de fenômenos seriam corretamente denominadas de experimento científico. Outros elementos são estabilidade dos métodos e reprodutibilidade dos resultados. Para um experimento ser reprodutível ele deve também ser estável. O cientista deve possuir controle do sistema experimental e do ambiente onde se passa o experimento. Disciplina e metodologia são necessárias durante a estabilização dos fenômenos criados, para sua reprodução posterior.

A realização de um experimento original pode ser interessante e rica para o experimentador individualmente, mas, por mais bem conduzido que seja, caso ela não consiga superar as condições locais e ser replicada fora de seu contexto original, tal experimento terá pouca importância para a ciência. Ainda pior, terá sua validade questionada e levantará suspeitas de viés ou até mesmo má-conduta ou fraude.

A padronização dos métodos é essencial para a confiabilidade do experimento. Muitas das publicações em ciências experimentais são tentativas de estabilizar um

experimento, oferecendo “casos puros” para que sejam replicados. O melhor exemplo que temos desse tipo de publicação no caso do CRISPR é o próprio artigo de publicação do uso da técnica para edição genômica, pelas principais criadoras, Doudna e Barrangou, em 2012 (JINEK et al., 2012). Nesse artigo, elas descrevem a técnica e apresentam um exemplo padrão puro da aplicação da técnica. O exemplo era simples e altamente reprodutível, o que desencadeou os eventos que discutimos neste trabalho.

Talvez esse seja um dos aspectos mais relevante do CRISPR. A facilidade de manejo, o baixo custo e a ampla generalidade de aplicação da técnica possibilitaram a geração de novos experimentos científicos estáveis e facilmente reprodutíveis. A ampla possibilidade de hibridização dos sistemas experimentais do CRISPR com outros sistemas experimentais está na base de sua influência na pesquisa.

A estabilidade e reprodutibilidade dos métodos CRISPR criaram um fenômeno curioso e incomum na ciência avançada: os laboratórios domésticos e os biohackers do CRISPR. A engenharia genética com CRISPR em micro-organismos é de tal maneira simples e fácil que estão sendo vendidos kits CRISPR faça-você-mesmo por grupos de biohackers. Os kits permitem desde truques simples de engenharia genética, como criação de leveduras que produzem pães bioluminescentes, até experimentos de moderada complexidade. Os kits CRISPR são vendidos a partir de US\$159,00 e o biohacker Josiah Zayner afirma já ter ensinado dezenas de milhares de pessoas a fazer engenharia genética em casa (BAUMGAERTNER, 2018). Se estabilidade e reprodutibilidade são características importantes de experimentos, os kits contendo sistemas experimentais completos de CRISPR chamam a atenção por permitir experimentos em ambientes domésticos por pessoas sem treinamento científico formal.²

Já vimos que a reprodutibilidade dos experimentos é importante, e que a superação das condições laboratoriais locais e sua reprodução em contexto externo traz validade científica ao experimento. Porém, contraditoriamente, a reprodução estrita *ipsis litteris* de um experimento original raramente é levada a cabo, com

² Após um grupo de cientistas profissionais da Universidade de Alberta construírem sinteticamente um cepa extinta do vírus da varíola (NOYCE; LEDERMAN; EVANS, 2018), com o objetivo de produzir uma vacina mais eficaz, as preocupações relacionadas aos kits faça-você-mesmo do CRISPR e a possibilidade de bioterrorismo têm alertado as autoridades americanas (BAUMGAERTNER, 2018).

exceção de reproduções pedagógicas. A maioria dos cientistas que replica um experimento o faz com ligeiras alterações ou, mais frequentemente, faz uma replicação com o objetivo de aprimorar o sistema experimental. Muitas das novas publicações sobre o CRISPR são tentativas não somente de reproduzir resultados, mas de aperfeiçoar a técnica. Essa atividade é comum dentro das comunidades científicas, e encontra-se bem descrita por Hacking:

Tipicamente, as repetições sérias de um experimento são tentativas de fazer a mesma coisa de forma melhor, ou seja, de modo a produzir uma versão do mesmo fenômeno que seja mais estável e menos poluída de interferências. Quando repetimos um experimento, normalmente utilizamos tipos diferentes de equipamento (HACKING, 2012, p. 331).

Assim, existem diferentes tipos de reprodutibilidade. Como vimos, reproduções estritas são raras, e normalmente tenta-se obter algum tipo de ganho ou aprimoramento do sistema experimental. Logo surgem perguntas: quais aspectos dos experimentos devem ser reprodutíveis? Os resultados devem ser idênticos para considerarmos uma replicação bem-sucedida, ou uma faixa ou média estatística é suficiente? Quem deve conseguir reproduzir um experimento: apenas especialistas da área, qualquer cientista ou qualquer pessoa no futuro? Essas questões são difíceis de responder e, provavelmente, variam entre as diferentes ciências.

Se, por um lado, temos os sistemas experimentais sob controle quase total dos experimentador e que permitem replicações quase idêntica dos métodos experimentais, *e.g.*, laboratório de biologia molecular, por outro, temos o exemplo dos ensaios clínicos.

Ensaio clínico são experimentos científicos que envolvem testes em populações humanas vivas, muitas vezes envolvendo milhares de pacientes, de diferentes idades e locais. Nesse contexto, podemos propor o conceito de laboratório estendido, e de um sistema experimental estendido, que envolve o serviço de saúde ao qual o ensaio clínico está associado e a rotina dos pacientes sujeitos da pesquisa. O laboratório estendido, que trabalha com populações nos seus ambientes naturais, permite, obviamente, um nível de controle muito menor do que ciências laboratoriais em sentido estrito.

As exigências de reprodutibilidade dos ensaios clínicos variam muito, a depender do tamanho da amostra e da metodologia e validade interna do experimento. Eles geralmente envolvem pouco controle do sistema experimental, uma vez que os pacientes participam de consultas ou intervenções e, muitas vezes, voltam

para casa fora de monitorização dos experimentadores. Uma forma de compensar a ausência de controle das variáveis do ensaio clínico é através da randomização entre o grupo-intervenção e o grupo-controle. Como não é possível exercer controle sobre grande parte das variáveis do experimento, podemos ao menos garantir a validade interna do estudo ao submeter, por meio da randomização, os dois grupos às mesmas condições experimentais, isolando assim a única variável desejada (a intervenção clínica).

Assim, podemos diferenciar as ciências estritamente laboratoriais das ciências que trabalham com o conceito do laboratório estendido. Física, química e biologia molecular são, em geral, ciências laboratoriais estritas, mas não sempre. Já medicina, psicologia e as ciências sociais em geral trabalham com sistemas experimentais estendidos, e com uma base de evidências estatísticas muito maiores. A reprodutibilidade experimental das ciências estatísticas é diferente da reprodutibilidade experimental das ciências laboratoriais estritas.

Para considerarmos um experimento com base bioestatística reprodutível (como os ensaios clínicos), temos que aderir aos pressupostos da bioestatística, *i.e.*, que duas amostras populacionais similares terão distribuições normais idênticas das características relevantes (tanto das características conhecidas quanto das desconhecidas). Pressupostos bioestatísticos são relevantes desde a formação das amostras, para considerarmos um resultado bioestatístico reprodutível.

Uma maneira de explicitar a diferença entre sistemas experimentais estritos (típicos da física, química ou biologia molecular) e sistemas experimentais estendidos (típicos da psicologia, sociologia e das ciências biomédicas) é através da compreensão do papel da estatística na experimentação:

Podemos expressar esse contraste dizendo que, no primeiro grupo de ciências, as considerações estatísticas são utilizadas para fazer a ligação entre dados experimentais e hipóteses teóricas, enquanto no segundo grupo é comum que as considerações estatísticas já estejam presentes no estágio da produção experimental dos dados científicos (RADDER, 2009, p. 3, tradução nossa).

Assim, bem como a realização material de um sistema experimental, a estabilidade dos métodos e a reprodutibilidade dos resultados são elementos importantes na caracterização de um experimento científico. Tais premissas nos ajudam a refletir sobre como melhor analisar a edição genômica nesse contexto.

5.4 Representação e Intervenção em edição genômica

Vimos, nas últimas seções, importantes características dos experimentos científicos e algumas das teses e pressupostos filosóficos associados ao novo experimentalismo. Assim, podemos resumir em cinco teses as principais características do experimento científico:

- (1) Um experimento científico é a realização material de um sistema experimental que produza novos objetos, substâncias, fenômenos, processos ou explicita o que antes não estava evidente;
- (2) Sistemas experimentais são as unidades mínimas de pesquisa, e compõem o aparato material laboratorial e seus respectivos objetos epistêmicos;
- (3) Experimentos são (ou deveriam ser) estáveis;
- (4) Experimentos são (ou deveriam ser) reproduzíveis, em menor ou maior grau dependendo do sistema experimental (estrito ou estendido);
- (5) O conhecimento experimental e o manejo dos sistemas experimentais possuem uma estrutura própria e estabilidade interna, sendo relativamente independente do conhecimento das teorias em jogo.

Tentaremos agora delinear, dentro das estratégias do novo experimentalismo em filosofia da ciência, o que podemos aprender com essa abordagem filosófica ao analisar o caso da edição genômica.

Inicialmente, podemos perceber a relativa independência das teorias que a experimentação e as transformações nas culturas materiais das ciências possuem. Uma das diretrizes do novo experimentalismo é encarar que a experimentação científica exerce funções outras que a testagem de teorias de alto nível, ou a tentativa de falseamento de teorias de alto nível. Conforme nos informa Weber:

Ficará claro no decorrer deste estudo que, em geral, para dar sentido à prática da biologia experimental, não é necessário referir-se à teoria evolutiva. Assim, quero contrapor uma certa tendência na filosofia recente da biologia de ver a teoria evolucionista como uma espécie de teoria mestra da biologia. Isto não é para questionar o status científico ou a importância da teoria evolutiva. O que eu quero afirmar é que há uma certa independência conceitual, explicativa e fundacional da biologia experimental em relação à teoria evolucionária, que reflete sua independência institucional. No entanto, essa independência não é completa (...)(WEBER, 2005, p. 3, tradução nossa).

Fica claro, ao observar a prática da edição genômica do CRISPR, o caráter exploratório de muito do que é feito. O melhor exemplo disso são os biohackers, que

estão formalmente fora da comunidade científica, mas praticam ciência no estilo faça-você-mesmo.

Os biohackers não são cientistas profissionais, mas trabalham com biotecnologia e engenharia genética no tempo livre. Esse movimento se popularizou com a chegada do CRISPR e a possibilidade de se obter sistemas experimentais de média complexidade mesmo no ambiente doméstico. Existem laboratórios de biohackers que eventualmente obtêm ajuda e orientação de cientistas profissionais. Muitos dos membros dessa comunidade entendem que a popularização das tecnologias da edição genômica são uma forma de desmistificar a ciência e aproximá-la do público, um movimento necessário em épocas de negacionismo científico.

Os biohackers utilizam muito das tecnologias dos BioBricks, com formas padronizadas e conhecidas de trechos de DNA, o que facilita o processo de engenharia genética por quem não é cientista profissional. Por ora, a maior parte dos experimentos possíveis pelos biohackers são pequenas modificações em bactérias e em leveduras. Porém, com acesso a sistemas experimentais de média complexidade, e com o aprimoramento do mapeamento dos BioBricks é possível que engenharia genética amadora se desenvolva no futuro. Podemos caracterizar todo o movimento dos biohackers como pesquisa exploratória, uma vez que os pesquisadores amadores têm pouco interesse em testagem de teorias, e querem sim produção de fenômenos.

A parte exploratória da pesquisa científica tenta criar fenômenos, descobrir novos fenômenos ou descobrir regularidades na natureza. Pesquisas exploratórias não estão necessariamente presas ou mesmo requerem uma teoria completamente elaborada por detrás da experimentação, e não necessariamente estão voltadas para a testagem dessas teorias. Algumas pesquisas exploratórias, inclusive, podem servir de base para o reconhecimento de fenômenos que apenas posteriormente serão objeto de teorização. É interessante apontar que a pesquisa exploratória não é necessariamente cega ou caótica, ou atira para todos os lados, mas é frequentemente orientada e metódica, assim como pesquisas mais tradicionais focadas em falseamento/corroboração de hipóteses.

Outro pressuposto do novo experimentalismo é de que o conhecimento experimental possui um corpo próprio, relativamente independente do conhecimento teórico, com sua própria dinâmica. Essa ideia fica explícita quando percebemos que a experimentação genética se utiliza de conceitos do gene molecular, de maneira estável e reproduzível, apesar de crises sobre o próprio conceito de gene. Isso nos

leva ao fato de que podemos conceber então uma ciência experimental com observações que sejam carregadas de teorizações de baixo nível, no nível do conhecimento do sistema experimental.

Assim, sugerimos que um dos fatores de maior impacto na pesquisa em biologia experimental, desde o aparecimento do CRISPR, será o processo de “hibridização” (Rheinberger, 1997) de sistemas experimentais que anteriormente não exploravam a edição genômica, com sistemas experimentais que utilizam tecnologias derivadas do CRISPR. Conforme colocado na primeira seção, os resultados dessas hibridizações de sistemas experimentais são imprevisíveis do ponto de vista das teorias, e não podem ser compreendidas plenamente sem a perspectiva dos sistemas experimentais. Vimos que o sistema experimental do CRISPR se hibridiza com facilidade com outros sistemas experimentais, geralmente com impactos importantes nos rumos das pesquisas que adotam as práticas de edição genômica:

Além disso, os sistemas experimentais raramente são construídos do zero; geralmente são extensões, híbridos ou outras modificações de sistemas previamente existentes. Às vezes, ocorrem modificações em um sistema quando um novo pesquisador se junta a um laboratório, trazendo consigo novas técnicas, habilidades ou materiais. Assim, os instrumentos, os materiais biológicos disponíveis, os procedimentos de preparação, os sistemas previamente existentes, os organismos modelo (...) e os recursos humanos contribuem para o laboratório local a partir do qual surge um processo de pesquisa. No relato de Rheinberger, o curso deste processo de pesquisa é subdeterminado pelas ideias e intenções dos pesquisadores no laboratório em qualquer momento particular, e essas ideias e intenções mudam continuamente como consequência da interação com o sistema experimental. Neste quadro, uma disciplina científica muda principalmente devido a fatores historicamente contingentes que fazem parte das configurações dos laboratórios locais (WEBER, 2005, p. 149, tradução nossa).

Assim, percebemos que a abordagem do novo experimentalismo se mostra rica para entendermos muito do que acontece com os sistemas experimentais de edição.

Outra lição da filosofia do experimento científico é aquela entre o conhecimento relativo ao funcionamento do sistema experimental e o conhecimento sobre as teorias científicas, que estão em jogo durante a experimentação. Na prática, o sistema experimental muitas vezes funciona, mesmo sem uma compreensão profunda da teoria que o fundamenta, ou mesmo por cientistas que discordam da teoria que o fundamenta, mas concordam na prática e nos resultados experimentais.

Conforme já comentamos aqui, independentemente do conceito de gene que o cientista adote ou do papel do DNA para a biologia evolutiva que o cientista endosse, no laboratório da edição genômica, gene é uma entidade não somente teórica, mas

também experimental. Dessa maneira, ele é utilizado para gerar efeitos biológicos, inclusive na construção da vida sintética, como instrumento da prática.

Isso nos revela um aspecto importante da experimentação científica, que mesmo temas sob controvérsias teóricas podem ser utilizados com estabilidade no nível da realização experimental.

De maneira que, um sistema experimental definido, com métodos estáveis e confiáveis e resultados reprodutíveis definem, para a maior parte das ciências, o que entendemos por experimento científico. Ao olharmos mais de perto para a experimentação científica fica claro que a experimentação de fato tem vida própria.

6. ANÁLISE DE UM SISTEMA EXPERIMENTAL DE EDIÇÃO GENÔMICA

“In biology, any study thus begins with the choice of a ‘system’.” – Francois Jacob

6.1 A criação dos macacos transgênicos

François Jacob, nobelista em 1965 e um dos fundadores da biologia molecular, escreveu em sua autobiografia sobre o papel da escolha dos sistemas experimentais em biologia:

Ao analisar um problema, o biólogo é forçado a focar em um fragmento da realidade, em um pedaço do universo que ele isola arbitrariamente para definir alguns de seus parâmetros. Em biologia, qualquer estudo começa com a escolha de um 'sistema'. Desta escolha dependem a liberdade de manobra do experimentador, a natureza das perguntas que ele é livre para fazer, e até mesmo, frequentemente, o tipo de resposta que ele pode obter (JACOB, 1995, p. 235, tradução nossa).

Entendendo, conforme sugeriu Jacob, a importância da escolha de um sistema para os cientistas, e sobre o processo de focar em um fragmento da realidade, partiremos agora para a análise aprofundada de um único experimento que utilizou a edição genômica de um modelo animal para compreender o neurodesenvolvimento humano. Objetivamos, assim, tal qual o cientista que seleciona arbitrariamente um fragmento da realidade para seu estudo, focar nossa análise filosófica em um fragmento da pesquisa feita em edição genômica. Focaremos no estudo, já apresentado na seção dois: “Macacos rhesus transgênicos portadores das cópias do gene MCPH1 humano apresentam neotenia do desenvolvimento cerebral semelhante à humana” (Transgenic rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human-like neoteny of brain development - SHI et al., 2019), publicado na *National Science Review*. Trata-se da inserção de um gene humano (huMCPH1) em modelos animais embrionários de macacos rhesus (*Macacca mulata*).

Uma das áreas de maior interesse da neurociência é o processo de desenvolvimento (ontogenia) cerebral e de suas respectivas capacidades cognitivas. As mudanças evolutivas que levaram ao desenvolvimento cerebral humano podem iluminar aspectos da neurofisiologia e da cognição. Alguns estudos em análise genômica comparando humanos com outros primatas não humanos têm apontado para algumas diferenças genéticas no desenvolvimento cerebral, em algumas regiões genômicas que envolvem áreas codificantes de proteínas e áreas não-codificantes de

proteínas, regiões de regulação gênica e de regulação epigenética. Muito esforço tem sido direcionado para decifrar os aspectos genéticos do desenvolvimento cerebral.

Uma das regiões genômicas relacionadas ao neurodesenvolvimento é o gene MCPH1. Trata-se de um gene molecular codificante para a proteína microcefalina1. Esse gene tem ação pleiotrópica³ na neurogênese de humanos e primatas (e outros mamíferos). Trata-se de um gene-chave que regula o desenvolvimento cerebral em humanos e suas mutações estão relacionadas com proteínas microcefalinas alteradas que podem causar microcefalia primária, um distúrbio raro do desenvolvimento do cérebro humano, caracterizado por um volume cerebral significativamente reduzido e deficiência intelectual (JACKSON et al., 2002). Consistentemente, os modelos animais *knockout* para MCPH1 (camundongo e macaco) reproduziram os fenótipos da microcefalia humana, notadamente o tamanho reduzido do cérebro (GRUBER et al., 2011).

Por que o MCPH1 é um gene de interesse para estudarmos a evolução do neurodesenvolvimento humano? O gene acumulou pelo menos 7 mutações específicas na linhagem humana que o diferencia das apresentações em outros primatas. Essas mutações estão fixadas hoje nos seres humanos modernos. A similaridade da sequência codificação do gene MCPH1 é de 94,9% entre humanos e o macaco rhesus. Já a similaridade entre o MCPH1 humano e o de camundongos é de apenas 67,5%. Ao que tudo indica, essas regiões alteram a regulação da expressão do gene e suas relações com outros genes que ele regula na cadeia causal (SHI et al., 2019). O MCPH1 é abundantemente expresso em humanos após o nascimento e durante o desenvolvimento cerebral na infância, diferentemente dos primatas, que não expressam tanto o gene após o nascimento.

A proteína sintetizada pelo MCPH1 interage com outros fatores de transcrição (proteínas que influenciam a taxa de transcrição de outros genes) e está ligado ao controle do ciclo celular e da apoptose, além de ter um papel na resposta ao dano no DNA e controle de reparo de DNA. Porém, o seu efeito de maior interesse no estudo é o efeito no sistema nervoso central.

Assim, a equipe conduziu o experimento de criação dos macacos transgênicos (TGs) inserindo o gene humano (huMCPH1) em modelos animais embrionários de

³ Pleiotropia é característica de certos genes de controlar ou influenciar múltiplas características fenotípicas. Muitas vezes essas características fenotípicas não estão relacionadas entre si.

macacos rhesus (*Macacca mulata*). A técnica utilizada para esse experimento foi uma técnica pré-CRISPR chamada transinfecção por lentivírus (discutiremos mais adiante a comparação entre a técnica com lentivírus e a técnica CRISPR). Dessa maneira, foram gerados 11 macacos transgênicos. Como a técnica de transinfecção não permite o controle tão preciso quanto o CRISPR, a quantidade de cópias do huMCPH1 nos genomas dos macacos TGs variou de 2-9 (checar a tabela 1 para detalhes sobre os TGs). As cópias do huMCPH1 foram aleatoriamente integradas nos genomas dos macacos (SHI et al., 2019). Dessa maneira, os macacos transgênicos (TG) apresentaram uma superexpressão do MCPH1 humano. Foram gerados 8 macacos TG de primeira geração (F1) e 3 de segunda geração (F2) carregando cópias humanas de MCPH1:⁴

Tabela 1 – Informação sobre os macacos transgênicos produzidos no estudo

Monkey ID	Generation	Sex	Date of Birth	Method of delivery	Status	huMCPH1 copy number
TG_01	F1	Male	2011/6/15	C-section	Live	6
TG_02	F1	Female	2011/6/15	C-section	Live, deceased at 76 days after birth	4
TG_03	F1	Male	/	C-section	Abortion at embryonic 136 days	4
TG_04	F1	Male	/	C-section	Abortion at embryonic 136 days	9
TG_05	F1	Male	2015/6/18	C-section	Live	9
TG_06	F1	Male	2015/6/26	C-section	Live	6
TG_07	F1	Female	2015/6/26	C-section	Live	2
TG_08	F1	Female	2015/6/26	C-section	Live	6
TG_09	F2	Male	/	C-section	Euthanized at embryonic E76 days	5
TG_10	F2	Male	/	C-section	Euthanized at embryonic E92 days	6
TG_11	F2	Male	/	C-section	Euthanized at embryonic E92 days	5

Informações relativas aos macacos gerados pelo estudo/ Monkey ID - identificação individual/ Generation - geração dos macacos F1 primeira geração, F2 filial/ Date de nascimento – date of birth/ Metod of delivery – via de parto dos modelos animais/ Status / Número de cópias da versão humana do gene MCPH1 presente no genoma do animal transgênico.

Fonte: Shi et al. (2019, p. 26).

⁴ Macacos de segunda geração são descendentes dos macacos de primeira geração, e foram gerados com o intuito de avaliar se o gene huMCPH1 inserido era herdável para os descendentes dos macacos transgênicos originais.

Tal experimento foi escolhido por tratar-se de um exemplar bastante rico para trabalharmos alguns dos temas relacionados à filosofia da experimentação científica e a edição genômica como programa de pesquisa. Foi um experimento bastante demorado, com um sistema experimental extenso, que envolve todo o aparato de cuidados e manejos dos modelos experimentais, aparato para edição genômica, aparato de fertilização *in vitro* dos modelos experimentais, bem como a estrutura de testagem cognitiva dos animais.

A pesquisa concluiu que o desenvolvimento cerebral dos TGs sofreu atraso na maturação neuronal e atraso na mielinização das fibras neurais. Essas são alterações típicas da neotenia, presente no neurodesenvolvimento humano. Também foram feitas análise do transcriptoma dos TGs do desenvolvimento cerebral pré e pós-natal, revelando-se um perfil de expressão gênica alterado em neuroprogenitores e neurônios com tempo de expressão alterado de genes relacionados à sinapse nos macacos TGs (SHI et al., 2019).

Os animais TGs foram pareados com um grupo controle de seis macacos selvagens (não-transgênicos, *Wild Types* ou WT no original). As análises de desenvolvimento cerebral, de expressão gênica e de habilidades cognitivas foram comparadas entre os TGs e WTs com idade pareada entre o grupo experimental e o grupo controle.

A análise da imagem do cérebro mostrou que os macacos transgênicos tinham volume cerebral e espessura do córtex semelhantes aos controles, mas o volume relativo do cérebro e a porcentagem de substância cinzenta eram maiores. Eles também exibiram atraso no desenvolvimento da substância cinzenta do córtex em comparação com os controles (SHI et al., 2019). Entre os resultados mais relevantes do estudo está a monitorização do desenvolvimento cerebral dos macacos via RNM, que demonstrou que os macacos transgênicos apresentaram atraso na maturação neuronal e na mielinização das fibras neurais, similar ao ocorrido no neurodesenvolvimento humano.

Pela análise da estrutura cerebral utilizando a RNM já obtemos o primeiro resultado interessante. Inicialmente esperava-se que o a inserção do huMCPH1 gerasse alguma alteração no tamanho do cérebro dos animais, uma vez que esse gene em humanos está relacionado com a microcefalia, e a versão *knockout* do MCPH1 em ratos gera também ratos com microcefalia. Mas, conforme a análise de MRI exposta no artigo, isso não ocorreu.

Após a primeira fase de avaliação do neurodesenvolvimento e da expressão gênica, os macacos passaram por uma segunda avaliação comportamental e das funções cognitivas. A ideia era checar se as alterações constatadas no nível molecular, genético, celular, histológico e ontogênico também se expressariam de alguma forma em alguma mudança comportamental e/ou cognitiva nos macacos adultos.

Assim, os pesquisadores fizeram análises de comportamento geral, conforme protocolos estabelecidos de testes cognitivos. Os testes foram comparados com o grupo controle pareado por idade. Foram feitos 9 índices de comportamento geral. As análises incluíram comportamento de autolesão, comportamento estereotipado, alimentação, autolimpeza, locomoção, repouso, despertar e sono. Os pesquisadores relataram que não foram encontradas diferenças entre os TGs e o grupo controle, sugerindo que a presença do huMCPH1 não alterou o comportamento dos primatas.

Seguiram-se com testes cognitivos, como os testes de memória de curto prazo (*delayed matching sample* – DMS), que estavam relacionados à função do córtex pré-frontal. As conclusões do estudo apontam:

Coletivamente, os macacos transgênicos exibiram melhor desempenho na tarefa DMS do que os macacos tipo-selvagem, sugerindo que o atraso no desenvolvimento cerebral causado pelo transgene huMCPH1 pode melhorar a memória de curto prazo dos macacos TGs (SHI et al., 2019, p. 14, tradução nossa).

Assim, os TGs exibiram melhor memória de trabalho e menor tempo de reação do que os controles, sugerindo que o desenvolvimento cerebral neotênico nos TGs foi benéfico para a formação de habilidades cognitivas, confirmando a vantagem evolutiva proposta pela neotenia humana (SHI et al., 2019).

O estudo concluiu que as análises feitas encontraram um atraso na maturação e no desenvolvimento da matéria cinzenta cerebral dos TGs. Os achados moleculares, celulares, teciduais e anatômicos (obtidos através dos exames de imagem) são compatíveis com a hipótese de que a presença do transgene huMCPH1 possa ter causado atraso no processo de diferenciação e maturação do desenvolvimento cerebral dos macacos transgênicos.

Se analisarmos em conjunto os achados experimentais, os pesquisadores propõem que a superexpressão do huMCPH1 pode causar neotenia no neurodesenvolvimento, através de *down-regulation* de genes relacionados com a

maturação celular do neurodesenvolvimento. O caminho detalhado dessa regulação gênica exercido pelo huMCPH1 requer futuros estudos.

Conforme os autores do estudo, alguns pontos chamam a atenção. Além de ter sido a primeira tentativa de utilizar um modelo de macaco transgênico para estudar a evolução do cérebro humano, os resultados destacam o grande potencial dos modelos de primatas não humanos no estudo da evolução humana (SHI et al., 2019).

Por outro lado, ainda ficamos com a dúvida se a expressão do huMCPH1 foi homogênea entre os 11 TGs. Obtivemos macacos transgênicos com 2 a 9 cópias do huMCPH1. Não está claro qual papel as múltiplas cópias poderiam ter no experimento realizado. Lembrando que os TGs ainda estavam expressando as versões selvagens dos genes MCPH1 já presentes nos macacos.

Apesar do experimento de criação dos TGs de ter sido publicado em 2019, ele teve início muito anteriormente. Isso se deu pelo tempo de manejo de desenvolvimento dos macacos transgênicos (no caso, cerca de 5 anos). Assim o experimento foi iniciado antes da popularização do CRISPR. De certa forma, podemos considerá-lo como um dos últimos experimentos de edição genômica da geração pré-CRISPR, conforme reconheceram os próprios autores:

Notamos que o modelo do macaco transgênico também tem limitações, incluindo a influência da cópia do gene endógeno do macaco e a incapacidade de diferenciar os efeitos das mudanças na sequência da proteína das mudanças na expressão do gene. Várias melhorias técnicas recentes (por exemplo, CRISPR-Cas9) mostraram a esperança de conduzir a edição de genoma de precisão em macacos (...) fornecendo ferramentas mais poderosas para estudos futuros sobre a compreensão da base genética da evolução do cérebro humano (SHI et al., 2019, p. 17, tradução nossa).

Utilizaremos o presente estudo tanto como exemplar do programa de pesquisa da edição genômica, quanto como um comparador entre as abordagens mais antigas e o CRISPR, bem como iremos sugerir como o estudo poderia ser refeito e aperfeiçoado a partir da utilização do CRISPR.

Conforme vimos na tabela 1, a quantidade e o local de inserção das diversas cópias do gene huMCPH1 variaram bastante entre os TGs; também a inserção dos genes foi em local aleatório no genoma do receptor. Não sabemos ao certo quais regiões do genoma foram afetadas pela inserção aleatória de um gene exógeno com aproximadamente 5kb (kbase quantidade de pares de base da região do gene huMCPH1) de comprimento. A inserção de genes via lentivírus, nesse sentido, é bastante inferior à precisão possibilitada pelo CRISPR. Muito embora na análise de

dados os cientistas tenham considerado que os TGs são amostras homogêneas, essa premissa não é verdadeira.

Uma alternativa, caso o sistema experimental do CRISPR já estivesse disponível quando do início do estudo, seria não a inserção do huMCPH1, mas a alteração do MCPH1 presente em embriões de macaco-rhesus, apenas alterando as 7 regiões de mutações fixadas em humanos. Deixando assim ausência de vestígios de DNA exógeno, apenas com as mudanças cirúrgicas no gene de interesse, limitando os efeitos não desejados das múltiplas cópias inseridas em locais aleatórios do genoma. Essa comparação entre a melhora técnica da geração pré-CRISPR e o CRISPR fica mais palpável ao colocarmos lado a lado essas diferenças. Ao utilizar o CRISPR em um experimento como esse, os cientistas poderiam obter uma amostra muito mais precisa, com alteração do gene selvagem, ausência de efeitos não desejados, além de uma amostra homogênea. Poderíamos, dessa maneira, confiar muito mais nas inferências sobre a neurogênese que o experimento nos proporcionou.

Com isso, não pretendemos subestimar a importância dos achados do experimento, mas é importante ressaltar que o uso do CRISPR como ferramenta heurística fornece muitas vantagens, e de certa maneira encurtando o tempo de pesquisa.

Dessa maneira, temos um experimento exemplar do programa de pesquisa da edição de genomas, bem como um parâmetro de comparação do que era feito antes do CRISPR e como o mesmo experimento provavelmente poderia ser feito com o CRISPR e as possíveis vantagens e mudanças.

6.2 Considerações filosóficas sobre o experimento

Desde a virada experimental em filosofia da ciência, a literatura sobre experimentação científica em biologia e sobre as práticas laboratoriais se consolidou. No entanto, a maior parte desses relatos e análises filosóficas tem se concentrado em temas clássicos, seja da biologia molecular, como a síntese de proteínas *in vitro* (RHEINBERGER, 1996), experimentos clássicos sobre metabolismo, como o ciclo de Krebs ou do ciclo da Ureia (WEBER, 2005). Poucas análises em filosofia do experimento se dedicaram a compreender os experimentos em edição genômica, engenharia genética ou biologia sintética, especialmente sobre os sistemas experimentais de edição genômica.

A perspectiva dos sistemas experimentais difere de maneira substancial das perspectivas tradicionais em filosofia da ciência. Normalmente entende-se que os teóricos pensam em teorias com amplo poder de explicação e predição, e propõem para os experimentadores o papel de testarem essas teorias, ou fazem certas perguntas para os experimentadores responderem. Porém, a partir da perspectiva de sistemas experimentais, podemos entender a biologia como uma interação entre os diversos sistemas experimentais, interagindo com os programas de pesquisa. Podemos compreender a biologia como essa interação entre os diferentes sistemas experimentais.

Boa parte desse processo envolve explorar o espaço e testar os limites que um possível sistema experimental oferece. Essa atividade experimental de exploração não fica restrita à pergunta de pesquisa inicialmente formulada e, frequentemente o experimento vai para outro sentido. Algumas vezes, somente em retrospectiva poderemos avaliar a qual pergunta de pesquisa o experimento efetivamente respondeu.

No caso dos macacos transgênicos isso fica explícito. Acreditava-se que o MCPH1 possuía relações com o volume cerebral (por suas mutações causarem microcefalia). Porém, o achado mais interessante foi a neotenia e o atraso na maturação e na diferenciação celular do neurodesenvolvimento, sem nenhuma alteração do volume ou comportamento. Por fim, encontraram alterações na memória de curto prazo. Também foi uma pergunta que foi respondida apenas em retrospecto.

Uma análise tradicional diria que o papel de tal experimento era testar a hipótese “a presença do MCPH1 aumenta o volume do cérebro nos modelos animais?”, e poderiam dizer que o experimento refutou a hipótese. Acreditamos que essa não é a melhor maneira de analisar esse tipo de experimento. Esse é um típico experimento de resultado aberto. Fez-se o experimento não pensando em testagem de teorias de alto nível sobre o neurodesenvolvimento ou evolução do cérebro, mas sim um experimento de resultado aberto, cujo resultado, a neotenia, provavelmente não estava nem presente quando do desenho inicial do experimento pelos investigadores. Mas não apenas a neotenia, como também as alterações cognitivas dos macacos. Não foi um caso de confirmar ou não teorias de alto nível sobre o neurodesenvolvimento e a cognição, mas um exemplo de como o sistema experimental complexo permitiu o surgimento de um resultado relativamente inesperado:

Como o MCPH1 é um gene-chave para a neurogênese, um dos resultados fenotípicos esperados nos macacos transgênicos seria um cérebro maior, o que não foi o caso neste estudo. Mostramos que os macacos TG portadores do transgene huMCPH1 não manifestaram um tamanho cerebral aumentado, o que implica que um único gene provavelmente tem efeito limitado na proliferação do pool de progenitores neurais durante o desenvolvimento do cérebro. Alternativamente, é igualmente possível que as alterações humanas específicas de MCPH1 podem não aumentar sua função conhecida na proliferação de neuroprogenitores (...) em vez disso, elas atuam na função desconhecida de MCPH1 na maturação neuronal, plasticidade neural e sinalização de sinapses, que foram apoiados por várias linhas de evidência apresentadas neste estudo (SHI et al., 2019, p. 14, tradução nossa).

O sistema experimental do macaco modelo nos permite diversos níveis de análise. O molecular (presença do gene transgênico e expressão gênica), histológico (neotenia durante o neurodesenvolvimento), anatômico (alterações do sistema nervoso central obtidas pelos exames de imagem - MRI) e cognitivo (melhora da memória de curto prazo e diminuição do tempo de reação dos TGs). O sistema experimental de edição genômica dos macacos transgênicos conecta pelo menos estas, mas não somente, disciplinas: (1) biologia molecular; (2) genética; (3) biologia do desenvolvimento; (4) Evo-Devo; (5) ciência cognitiva; (6) biologia evolutiva.

Esses múltiplos níveis são características dos sistemas experimentais e, mais especificamente, de sistemas experimentais que utilizam modelo animal. Esse não é um estudo apenas de genética, mas de biologia do desenvolvimento e ciência cognitiva. Talvez um dos grandes diferenciais de sistemas experimentais que se hibridizaram com sistemas experimentais de edição genômica seja a possibilidade de fazer pontes entre diversas áreas, através dos sistemas experimentais. Não pontes teóricas, mas pontes práticas, a partir da prática experimental.

Essa característica transdisciplinar do sistema experimental dos macacos transgênicos deve ser analisada levando em perspectiva não as hipóteses individuais da genética, da biologia do desenvolvimento e da ciência cognitiva. Sistemas experimentais ultrapassam barreiras disciplinares.

A filosofia do experimento científico, a partir da abordagem dos sistemas experimentais, nos ensina que o cientista experimentalista deve escolher não entre hipóteses, disciplinas ou teorias, mas sim entre os sistemas experimentais que serão necessariamente transdisciplinares e com certo grau de independência das teorias de alto nível e das controvérsias teóricas. Escolhas entre sistemas experimentais têm prioridade sobre as escolhas sobre teorias, hipóteses, controvérsias etc.

Uma contribuição dos sistemas experimentais de edição genômica é a possibilidade aumentar a abrangência e transdisciplinaridade dos sistemas

experimentais, especialmente a partir da hibridização de sistemas experimentais com as técnicas de edição genômica. Os limites e possibilidades do experimento são as fronteiras do sistema experimental, e não as fronteiras das teorias ou das divisões disciplinares.

Assim, vimos que o experimento em questão exemplifica várias das teses principais do novo experimentalismo. Trata-se de um experimento com resultado aberto ou exploratório.

Podemos afirmar que existe um conhecimento experimental independente do conhecimento teórico, estável e possivelmente estável o suficiente para permanecer após mudanças teóricas? Fica claro que sim, uma vez que o manejo do sistema experimental possui certa autonomia, principalmente o manejo dos modelos experimentais, e esse conhecimento é interno à própria experimentação. Possui certo grau de independência das teorias em jogo durante a experimentação. O sistema experimental, no caso, envolve tanto as técnicas de edição genômica quanto o manejo e testagem dos modelos animais.

Também, ainda sobre a ideia de observação, a neotenia não foi um fenômeno observado, mas criado pelo próprio sistema experimental, e posteriormente analisado pelas estratégias convencionas (neuroimagem, testagem cognitiva e testagem comportamental). Vemos outro tema recorrente do novo experimentalismo, uma certa complexificação da distinção clássica entre observação e experimentação. Os fenômenos criados e observados são os mesmos.

Podemos concluir que é possível analisar experimentos em edição genômica a partir das lentes do novo experimentalismo e extrair algumas conclusões relevantes sobre o processo científico em jogo. O experimento de criação de macacos transgênicos com transgenes humanos, explicitando o mecanismo de neurodesenvolvimento, é um exemplo desse processo.

PARTE TRÊS: CONSIDERAÇÕES FINAIS

7 CONDIÇÕES DE FALSEABILIDADE DA ANÁLISE E POSSÍVEIS OBJEÇÕES

“A theory that explains everything, explains nothing” - Karl Popper

7.1 Objeções ao argumento experimental

Várias das análises propostas no presente trabalho estão sujeitas ao falseamento empírico, ou melhor, meta-empírico, uma vez que se baseiam em observações da prática científica. Por exemplo, a falha dos programas reducionistas em serem progressivos seria um óbvio falseador do argumento experimental em defesa do reducionismo epistemológico, defendido na seção 4.3.

Assim, a validade do argumento – ou meta-argumento – experimental, em defesa do reducionismo epistemológico, depende do sucesso da heurística reducionista em produzir explicações moleculares e genéticas para fenômenos biológicos complexos, levantar novos problemas científicos ou viabilizar a construção de novas tecnologias. Caso tal sucesso falte, não somente o argumento experimental, mas diversas outras teses e análises do trabalho estariam falseadas.

Por outro lado, a busca pelos limites do reducionismo experimental seria, em si mesmo, uma tarefa epistemologicamente interessante e relevante, tanto para a ciência quanto para a filosofia. Caso o reducionismo experimental atingisse esse limite, abrir-se-ia caminho para abordagens não-reducionistas mais progressivas.

Contudo, essa não é a única objeção possível contra o argumento experimental. Poderíamos também colocar a seguinte questão: seria o argumento experimental em defesa do reducionismo epistemológico um tipo de falácia naturalista do tipo ser/dever-ser? Não estearíamos incorrendo em uma falácia naturalista ao afirmar que, por que a edição genômica trabalha com abordagens reducionistas, logo, abordagens reducionistas devem ser utilizadas e, portanto, são melhores? Aquilo que “é”, é diferente daquilo que “deve ser”. Pois bem, esse é um desafio que permeia toda a filosofia da ciência que se proponha a abordagens próximas da prática científica. Ficariamos, assim, em um paradoxo, ou uma filosofia da ciência ao estilo lógico-positivista ou popperiano, focada em questões de lógica e epistemologia apenas, assim desconectada da ciência real, ou cairíamos em um tipo de falácia naturalista, em que qualquer prescrição normativa extraída da prática científica poderia ser considerada uma falácia ser/dever-ser. De fato, é um desafio para qualquer

abordagem de filosofia da ciência que vise extrair lições normativas da prática real científica, e envolve um equilíbrio entre uma filosofia da ciência puramente lógica e desconectada da prática e uma filosofia da ciência histórica, que reflete sobre a prática científica.

7.2 Objeções à edição genômica enquanto Programa de Pesquisa

Outra objeção possível seria considerar a análise apresentada neste trabalho precipitada, afinal, a publicação do CRISPR como técnica de engenharia genética ocorreu apenas em 2012. Seria razoável supor que um acontecimento tão recente já teria causado o surgimento de um novo programa de pesquisa, com núcleo duro, heurística positiva e negativa, e estaria em estado progressivo? Pensamos que sim. A ciência contemporânea possui um dinamismo tal que ocorreu uma adesão exponencial a essa nova tecnologia experimental. Poucas tecnologias geraram um impacto tão dinâmico quanto o CRISPR, e o levantamento que demonstramos com o gráfico 2.1.1 revela a rápida utilização e organização do programa de pesquisa em torno no CRISPR. E não apenas o uso da tecnologia, mas a maneira de formular e testar hipóteses dentro desse programa de pesquisa também se transformou quase no mesmo ritmo, demonstrando que a comunidade científica compreendeu o potencial transformador dessa tecnologia.

Logo, não consideramos a análise precipitada, pois a ciência contemporânea, especialmente a biologia molecular, possui um ritmo tal de publicações, descoberta e progresso, que esses poucos anos já demonstraram claramente a consolidação do programa de pesquisa da edição genômica.

Tentamos argumentar que, muito embora as condições para a edição genômica já existissem antes do CRISPR, lhe carecia uma articulação aglutinadora. Da mesma forma, a demonstração de que o que chamamos de edição genômica não consiste em um novo programa de pesquisa, e que ainda se trabalha dentro dos mesmos marcos anteriores da biologia molecular, com mesmo núcleo duro, mesmas heurísticas, etc., também falsearia a maior parte das análises aqui propostas. Ou seja, demonstrar que não se trata de um novo programa de pesquisa, mas do mesmo programa de pesquisa anterior, principalmente no que tange à chamada heurística positiva do programa de pesquisa, *i.e.*, as novas maneiras de formular e testar hipóteses. Nesse caso, teríamos que abandonar a meta-hipótese tratada neste

trabalho, de que a edição genômica corresponde de fato a um programa de pesquisa novo e independente.

7.3 Objeções à abordagem dos sistemas experimentais em edição genômica

Outra possível objeção pode ser relativa à incompatibilidade entre a parte um e a parte dois de nossa análise, uma vez que a parte um concentra-se numa análise mais tradicional de filosofia da ciência, discutindo temas clássicos, como reducionismo e a estrutura dos programas de pesquisa, enquanto que a segunda parte foi dedicada ao novo experimentalismo e a perspectiva dos programas de pesquisa.

Acreditamos que não se trata de incompatibilidade, mas de complementaridade entre as duas abordagens, uma vez que a perspectiva dos sistemas experimentais não nega a importância das teorias, mas oferece outra forma de ver o papel do experimento. Da mesma maneira, acreditamos que as análises voltadas às teorias não necessariamente negam o papel dos experimentos, mas fazem uma análise limitada dos mesmos:

Se considerarmos que a metodologia está preocupada principalmente com questões sobre o teste da teoria, não há, portanto, contradição direta entre o novo experimentalismo e uma interpretação metodológica de episódios particulares na história da ciência experimental. Embora essas considerações deem espaço para uma reconciliação entre a abordagem dos sistemas experimentais e a metodologia mais tradicional, elas ainda não estabelecem que uma reconstrução metodológica é nada mais que um exercício filosófico que o historiador da ciência pode considerar irrelevante para a compreensão da mudança científica. Portanto, forneço razões pelas quais a metodologia é importante nas reconstruções históricas dos desenvolvimentos científicos. Para o seguinte, quero dizer o termo “metodologia” para incluir tentativas filosóficas de caracterizar o raciocínio por trás da geração, bem como a avaliação de novas teorias (WEBER, 2005, p. 144, tradução nossa).

De maneira que tentamos trabalhar a partir de uma síntese entre a abordagem clássica de teorias e a perspectiva experimentalista e dos sistemas experimentais.

Um dos argumentos apresentados é que a hibridização dos sistemas experimentais do CRISPR com outros sistemas experimentais estaria relacionada à consolidação da edição genômica enquanto programa de pesquisa. A demonstração de que esses fenômenos não estão relacionados, também falsearia boa parte das teses e análises propostas no presente trabalho.

8 CONCLUSÃO

“Wonder is the seed of knowledge.” - Francis Bacon.

O Projeto Genoma Humano talvez tenha sido a grande conquista da genética enquanto representação da natureza. Porém, parafraseando Feynman, aquilo que não conseguimos construir ainda não compreendemos totalmente. Para de fato compreendermos a Vida, precisamos da habilidade de modificá-la, criá-la e recriá-la.

Por isso, acreditamos que a edição genômica e a criação e modificação da vida de baixo para cima, construindo explicações causais e redutivas, é hoje o programa de pesquisa progressivo na construção da nossa compreensão da Vida.

Nossa análise sugere que a edição genômica pode ser compreendida enquanto um programa de pesquisa autônomo, com núcleo duro, heurísticas positiva e negativa. Deve continuar a despontar como programa de pesquisa progressivo na biologia por muito tempo, a partir de uma abordagem experimentalista e intervencionista. Além de progressivo, também deve se configurar como um programa de pesquisa expansivo, através da hibridização do sistema experimental de edição genômica com outros sistemas experimentais de biologia laboratorial.

Compreender o papel da experimentação e da intervenção é essencial para a compreensão do funcionamento da ciência. Conforme Hacking: “A ciência natural, desde o século XVII, tem sido a aventura de entrecruzarmos a representação e a intervenção” (HACKING, 2012, p. 231).

Assim, também defendemos que as evidências acumuladas não justificam o abandono de uma visão reducionista e gene-centrada. O argumento experimental a partir da edição genômica, biologia sintética, especialmente na era pós-CRISPR, forma uma defesa da visão reducionista da biologia.

Também defendemos, neste trabalho, a importância da abordagem experimental em filosofia da ciência, e acreditamos que o desenrolar da genética experimental demonstra como a abordagem filosófica dos novos experimentalistas é também rica para a nossa compreensão do processo científico.

Dessa maneira, o presente trabalho propõe a necessidade de compreendermos o papel da edição genômica e como ela se organizou enquanto programa de pesquisa progressivo e enquanto sistema experimental híbrido. Compreendemos a filosofia da biologia à luz das novas tecnologias de edição

genômica, da experimentação e da criação de fenômenos biológicos. É necessário equilibrarmos as abordagens, levando em conta tanto a ciência enquanto representação quanto a ciência enquanto intervenção.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, R. The New Experimentalism. **The British Journal for the Philosophy of Science**, v. 40, n. 2, p. 185-190, 1989.

ALAPATI, D. et al. In utero gene editing for monogenic lung disease. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 488, p. eaav8375, 2019.

ANNALURU, N. et al. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. **Science**, v. 344, n. 6179, p. 55–58, 2014.

BARRANGOU, R.; DOUDNA, J. A. Applications of CRISPR technologies in research and beyond. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 9, p. 933–941, 2016.

BAUMGAERTNER, E. As D.I.Y. Gene Editing Gains Popularity, ‘Someone Is Going to Get Hurt’. **New York Times**, n. May 14, 2018, p. 2018, 2018.

BELHAJ, K. et al. Editing plant genomes with CRISPR/Cas9. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 32, p. 76–84, 2015.

BENOWITZ, S. A new role for zebrafish: larger scale gene function studies - National Human Genome Research Institute (NHGRI). **Genome News Release**, 2015.

BIELLO, D. New Life Made with Custom Safeguards. **Scientific American**, n. 23 jan, 2015.

BOSTROM, N. Human genetic enhancements: A transhumanist perspective. **Journal of Value Inquiry**, v. 37, n. 4, p. 493–506, 2003.

CRICK, F. H. C. H. C. **Of molecules and men**. Seattle: University of Washington Press, 1966.

CYRANOSKI, D. CRISPR-baby scientist fails to satisfy critics. **Nature**, v. 564, n. 7734, p. 13–14, 2018.

DE RAVIN, S. S. et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency HHS Public Access. **Sci Transl Med**, v. 8, n. 335, p. 335–57, 2016.

DICARLO, J. E. et al. Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. **Nature Biotechnology**, v. 33, n. 12, p. 1250–1255, 2015.

DOUDNA, J. A. Genomic Engineering and the Future of Medicine. **Jama**, v. 313, n. 8, p. 791, 2015.

DOUDNA, J. A.; STERNBERG, S. H. **A Crack In Creation**. Boston: Houghton Mifflin Harcourt, 2017.

DYSON, F. J. Is science mostly driven by ideas or by tools? **Science**, v. 338, n. 6113, p. 1426–1427, 2012.

EL-HANI, C. N.; MEYER, D. The concept of gene in the twenty-first century: What are the open avenues? **Contrastes**, v. 18, p. 55–68, 2013.

ESVELT, K. M. et al. Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. **eLife**, v. 3, p. 1–21, 2014.

FOX KELLER, E. The Century Beyond the Gene. **Journal of Biosciences**, v. 30, n. 1, p. 3–10, 2005.

GANTZ, V. M. et al. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 49, p. E6736–E6743, 2015.

GIBSON, D. G. et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. **Science**, v. 329, n. 5987, p. 52–56, 2010.

GILLETT, C. **Reduction and Emergence in Science and Philosophy**. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2016.

GRUBER, R. et al. MCPH1 regulates the neuroprogenitor division mode by coupling the centrosomal cycle with mitotic entry through the Chk1–Cdc25 pathway. **Nature Cell Biology**, v. 13, n. 11, p. 1325–1334, 25 nov. 2011.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Textbook of Medical Physiology**. 11th. ed. [s.l.] Elsevier Ltd, 2006.

HACKING, I. **Representar e Intervir: tópicos introdutórios de filosofia da ciência natural**. Rio de Janeiro: EDUERJ, 2012.

HOSHIKA, S. et al. Hachimoji DNA and RNA: A genetic system with eight building blocks. **Science**, v. 363, n. 22 February 2019, p. 884–887, 2019.

HULL, D. L. **Science as a process: an evolutionary account of the social and conceptual development of science**. Chicago: The University of Chicago Press, 1988.

HUTCHISON, C. A. et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. **Science**, v. 351, n. 6280, 2016.

JABLONKA, E.; LAMB, M. J. **Evolution in four dimensions: genetic, epigenetics, behavioral, and symbolic variation in the history of life**. Cambridge, Massachusetts: The MIT Press, 2014.

JACKSON, A. P. et al. Identification of Microcephalin, a Protein Implicated in Determining the Size of the Human Brain. **The American Journal of Human Genetics**, v. 71, n. 1, p. 136–142, jul. 2002.

JACOB, F. **The Statue Within: An Autobiography**. [s.l.: s.n.].

JINEK, M. et al. A Programmable Dual-RNA – Guided. v. 337, n. August, p. 816–822, 2012.

KAISER, M. I. **Reductive Explanations in the Biological Sciences**. [s.l.] Springer, 2015.

KELLER, E. F. **The century of the gene**. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 2000.

LAKATOS, I. **The methodology of scientific research programmes - Philosophical papers Volume 1**. New York: Cambridge University Press, 1978.

LALAND, K. et al. Does evolutionary theory need a rethink? **Nature**, v. 514, n. 7521, p. 161–164, 2014.

LEONELLI, S. **Data-Centric Biology: A Philosophical Study**. Chicago: The University of Chicago Press, 2016.

LI, Z. et al. Cas9-Guide RNA Directed Genome Editing in Soybean. **Plant Physiology**, v. 169, n. 2, p. 960–970, out. 2015.

LIANG, P. et al. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. **Protein and Cell**, v. 6, n. 5, p. 363–372, 2015.

MAKAROVA, K. S.; KOONIN, E. V. Annotation and Classification of CRISPR-Cas Systems. **Methods in Molecular Biology**, v. 1311, p. 47–75, 2015.

MAYR, E. Cause and Effect in Biology. **Science**, v. 134, n. 3489, p. 1501–1506, 1961.

NAGEL, E. **The structure of science**. HARCOURT, BRACE & WORLD, INC. NEW YORK: Harcourt, Brace & World, Inc., 1961.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND M. **Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance**. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

NOYCE, R. S.; LEDERMAN, S.; EVANS, D. H. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, p. 1–16, 2018.

PARINGTON, J. **Redesigning Life**. Oxford, UK: Oxford University Press, 2016.

PENNISI, E. The CRISPR craze. **Science**, v. 341, n. 833–836, p. 38–38, 2013.

POPPER, K. **A lógica da pesquisa científica**. Segunda ed ed. São Paulo - SP: Cultrix, 2013.

RADDER, H. The philosophy of scientific experimentation: a review. **Automated Experimentation**, v. 1, n. 1, p. 2, 2009.

REECE, J. B. et al. **Biologia de Campbell**. 10^a edição ed. Porto Alegre - RS: Artmed, 2015.

REGALADO, A. DuPont Predicts CRISPR Plants on Dinner Plates in Five Years. **MIT Technology Review**, 2015.

RHEINBERGER, H.-J. Comparing experimental systems: Protein synthesis in microbes and in animal tissue at Cambridge (Ernest F. Gale) and at the Massachusetts General Hospital (Paul C. Zamecnik), 1945-1960. **Journal of the History of Biology**, v. 29, n. 3, p. 387–416, 1996.

RHEINBERGER, H.-J. **Toward a History of Epistemic Things: Synthesizing Proteins in the Test Tube**. [s.l.] Stanford University Press, 1997.

RHEINBERGER, H. Experimental Systems : Historiality , Narration , and Deconstruction. p. 65–81, 1994.

RHEINBERGER, H. R. G. Experiment and Orientation : Early Systems of in Vitro Protein Synthesis. v. 26, n. 3, p. 443–471, 1993.

RICHARDSON, S. M. et al. Design of a synthetic yeast genome. **Science**, v. 355, n. 6329, p. 1040–1044, 2017.

RICROCH, A. E.; HÉNARD-DAMAVE, M. C. Next biotech plants: new traits, crops, developers and technologies for addressing global challenges. **Critical Reviews in Biotechnology**, v. 36, n. 4, p. 675–690, 2016.

RIORDAN, S. M. et al. Application of CRISPR/Cas9 for biomedical discoveries. **Cell and Bioscience**, v. 5, n. 1, p. 1–11, 2015.

ROSENBERG, A. **Darwinian Reductionism**. [s.l: s.n.].

SARKAR, S. **Molecular Models of Life: Philosophical Papers on Molecular Biology**. Cambridge, Massachussets: The MIT Press, 2005.

SHI, L. et al. Transgenic rhesus monkeys carrying the human MCPH1 gene copies show human - like neoteny of brain development. **National Science Review**, v. 6, n. 3, p. 480–493, 2019.

SHINN, T.; RAGOUET, P. **Controvérsias sobre a ciência**. São Paulo - SP: Editora 34, 2008.

STOLJAR, D. **Physicalism**. Disponível em:
<<https://plato.stanford.edu/entries/physicalism/>>. Acesso em: 25 jun. 2019.

SVITASHEV, S. et al. Genome editing in maize directed by CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein complexes. **Nature Communications**, v. 7, p. 1–7, 2016.

VARSHNEY, G. K. et al. High-throughput gene targeting and phenotyping in zebrafish using CRISPR/Cas9. **Genome Research**, v. 25, n. 7, p. 1030–42, 2015.

WEBER, M. **Philosophy of Experimental Biology**. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.