
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA) E SUAS IMPLICAÇÕES NOS CONTRATOS DE TERAPIA GÊNICA: OPENCRISPR-1 UMA NOVA FRONTEIRA NA EDIÇÃO DE GENES

Lucas Mendonça Trevisan*
Rita de Cássia Resquetti Tarifa Espolador**

RESUMO

O direito, como instrumento de pacificação social, está em evolução, buscando acompanhar as mudanças sociais. Assim, possui inúmeros institutos cuja natureza jurídica não é pacificada, o que demanda apurado para se alcançar segurança e confiabilidade. Dentre seus institutos controversos estão a regulamentação da Inteligência Artificial e a utilização da terapia gênica, considerando a omissão legislativa existente. Com o avanço das tecnologias e o aumento dos casos de doenças de alta complexidade, surge o problema de pesquisa quanto a possibilidade da utilização da Inteligência Artificial nos estudos de terapia gênica e a definição do Open-CRISPR-1. O objetivo do estudo é apontar as implicações no ordenamento jurídico quanto à utilização do Open-CRISPR-1 na terapia gênica. A metodologia empregada lança mão de análise doutrinária, a partir do método dedutivo de pesquisa, a fim de aprofundar na compreensão de que a tanto a Inteligência Artificial quanto a terapia gênica são realidades e demandam regulamentação.

Palavras-chave: inteligência artificial; OpenCRISPR-1; terapia gênica.

277

ABSTRACT

Law, as an instrument of social pacification, is evolving, seeking to keep up with social changes. Thus, it has numerous institutes whose legal nature is not pacified, which requires investigation to achieve security and reliability. Among its controversial institutes are the regulation of Artificial Intelligence and the use of gene therapy, considering the existing legislative omission. With the advancement of technologies and the increase in cases of highly complex diseases, the research problem arises regarding the possibility of using Artificial Intelligence in gene therapy studies and the definition of Open-CRISPR-1. The objective of the study is to highlight the implications in the legal system regarding the use of Open-CRISPR-1 in gene therapy. The methodology used uses doctrinal analysis, based on the deductive research method, in order to deepen the understanding that both Artificial Intelligence and gene therapy are realities and require regulation.

Keywords: artificial intelligence; OpenCRISPR-1; gene therapy.

* Discente do Programa de Mestrado em Direito Negocial da Universidade Estadual de Londrina. Pós-Graduado em Direito Público pela Faculdade IBMEC de São Paulo. Pós-graduado em Direito e Processo do Trabalho pela Faculdade IBMEC de São Paulo. Pós-Graduado em Direito e Processo Tributário pela Faculdade IBMEC de São Paulo. Membro do Projeto de Pesquisa “Biodireito e Direito Negocial: Os Negócios Biojurídicos.” Advogado. E-mail: lucas.trevisan@uel.br.

** Doutora em Direito Civil pela Universidade Federal do Paraná. Mestre em Direito Negocial pela Universidade Estadual de Londrina. Coordenadora do Projeto de Pesquisa “Biodireito e Direito Negocial: Os Negócios Biojurídicos.” Coordenadora da Comissão de Bioética e Biodireito da OAB/Londrina. Docente da Graduação e Pós Graduação em Direito Negocial da Universidade Estadual de Londrina. E-mail: rita.tarifa@uel.br



1 INTRODUÇÃO

Os avanços na biotecnologia têm sido fundamentais na trajetória da humanidade. Desde a metade do século XX, esses avanços têm tido um impacto ainda mais significativo, especialmente devido à descoberta da estrutura do DNA em 1953 por James Watson e Francis Crick, e ao mapeamento do genoma humano. O sequenciamento do genoma humano, realizado através da colaboração de diversos cientistas ao redor do mundo reunidos no chamado Projeto Genoma Humano, entre o final do século XX e o início do XXI, ampliou as capacidades explicativas das biociências e da biotecnologia. Com a descoberta da estrutura de dupla hélice do DNA e o mapeamento do genoma humano, o próximo desafio seria desenvolver tecnologias para manipular nosso código genético. Criar uma biotecnologia capaz de alterar o genoma representaria um grande avanço para a engenharia genética.

Apesar dos avanços nas pesquisas de engenharia genética ao longo do tempo, foi em 2012 que a ciência alcançou um poder há muito desejado. Com a descoberta da ferramenta CRISPR-Cas9, a possibilidade de manipular o genoma tornou-se mais viável e eficaz.

CRISPR é um acrônimo para *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, que, em tradução livre, significa ‘repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas. Em conjunto com a enzima de restrição Cas9, o complexo atua como um mecanismo de imunidade adaptativa de bactérias contra a invasão de vírus e plasmídeos. Fortuitamente, as pesquisadoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier identificaram a funcionalidade do complexo CRISPR-Cas9 e, com isso, a possibilidade de utilizá-lo como uma tecnologia de edição gênica. A partir daí, uma nova era da engenharia genética se estabeleceu, trazendo esperanças e receios quanto a eticidade de seu uso.

O advento da CRISPR-Cas9 se torna um novo divisor de águas da engenharia genética, ficando explícito, por um lado, o crescente interesse de estudiosos, pesquisadores e profissionais técnicos que buscam a maior compreensão e aprimoramento da técnica e, por outro, as incertezas técnicas e questões normativas a respeito da manipulação do DNA humano.

Paralelamente ao avanço nos estudos da terapia gênica, os estudos em Inteligência Artificial foram criando forma e se aprimorando, de forma que no início de 2024 uma nova tecnologia desponta no universo da terapia gênica, trata-se da Open-CRISPR-1, tecnologia que se mostrou capaz de sintetizar ao menos 5 milhões de proteínas alternativas à CRISPR-Cas9.

278



Embora a nova tecnologia desenvolvida pela Profluent tenha um potencial sem precedentes no avanço e popularização da terapia gênica, ampliando a possibilidade de cura para doenças de alta complexidade até então inimaginadas, parte do problema do presente estudo seria sua definição como Inteligência Artificial de fato ou como um software extremamente avançado.

Dada a relevância do tema e as divergências na doutrina, o presente estudo foi conduzido por meio da pesquisa doutrinária a diversas obras nacionais. Por meio de uma pesquisa exploratória e explicativa a partir do método dedutivo de pesquisa, tendo como objetivo do presente trabalho definir se o Open-CRISPR-1 é, de fato, uma Inteligência Artificial, bem como se sua utilização no curso dos estudos avançados em terapia gênica se faz possível.

2 A TERAPIA GÊNICA

Desde a sua fundação pelo monge Johann (Gregor) Mendel no século XIX, a genética passou por uma evolução extraordinária e conquistou uma posição de destaque entre as ciências. Há dez anos, foi concluído o sequenciamento do genoma humano¹, um feito monumental que promete acelerar o progresso da biologia e da medicina no século XXI.

A medicina moderna continua a agregar descobertas importantes diariamente em áreas de pesquisa voltadas para o desenvolvimento de novos paradigmas de tratamento para doenças ainda incuráveis. A expectativa de curar doenças genéticas depende da identificação dos genes responsáveis por sua patogênese e dos avanços nas tecnologias de DNA recombinante, ou "engenharia genética", que possibilitam a manipulação do genoma de forma cada vez mais eficiente e segura².

Paralelamente, a determinação dos fatores genéticos de suscetibilidade a certas doenças, seu curso e manifestações clínicas, junto com o enorme progresso na compreensão da biologia celular e molecular de eventos patológicos fundamentais, como processos

¹ LANDER, Eric Steven. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, v.409, n.6822, p. 860-921, 2001 Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35057062#citeas>. Acesso em: 18 abr. 2024.

² WATSON, James Dewey et al. **Recombinant DNA: genes and genomics: a short course**. [S. l.]: Freeman, 2006.



inflamatórios, distúrbios de proliferação e morte celular programada³, aumentam a expectativa de que a manipulação do genoma possa ser aplicada a uma ampla gama de doenças.

Já em 1990, uma equipe médica norte-americana inseriu um gene saudável no organismo de uma menina doente, resultando em sua melhora após o tratamento. Assim, teve início uma nova era: a era da terapia gênica (ou terapia genética). Esse procedimento envolve a introdução de genes saudáveis (conhecidos como "genes terapêuticos") em um organismo utilizando técnicas de DNA recombinante, com o objetivo de substituir, manipular ou suplementar genes inativos ou disfuncionais⁴.

A partir da década de 1940, a genética experimentou um grande avanço com descobertas sobre a natureza, composição química e propriedades do material genético, além das primeiras manipulações do DNA de bactérias, criando expectativas de novos avanços terapêuticos.

Em meados da década de 1960, surgiram especulações sobre a possibilidade de usar vírus para transferir genes a humanos doentes e curar doenças genéticas⁵. Naquela época, considerava-se que tanto os genes de certos vírus poderiam ter efeitos terapêuticos quanto que genes humanos saudáveis poderiam ser inseridos em vírus para transferi-los aos pacientes. No entanto, foi apenas no início da década seguinte que Paul Berg conseguiu manipular efetivamente uma molécula de DNA⁶, criando a tecnologia do DNA recombinante.

A paciente tratada em 1989 era uma menina de quatro anos que não conseguia levar uma vida normal devido a uma doença genética causada pela deficiência da enzima adenosina desaminase (ADA), essencial para o desenvolvimento do sistema imunológico. Várias mutações no gene que codifica essa enzima resultam na deficiência de ADA, o que leva à degeneração das células T do sistema imunológico⁷ e constitui uma das principais causas da síndrome de imunodeficiência combinada severa (SCID, do inglês *severe combined immunodeficiency*).

³ COLEMAN, William B.; TSONGALIS, Gregory J. (Ed.). **Molecular pathology: the molecular basis of human disease**. [S. l.]: Academic Press, 2009.

⁴ LINDEN, Rafael. **Genes contra doenças. terapia gênica: uma nova era na genética**. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2008.

⁵ FRIEDMANN, Theodore. The road toward human gene therapy-a 25-year perspective. **Annals of medicine**, v. 29, n. 6, p. 575-577, 1997.

⁶ JACKSON, David A.; SYMONS, Robert H.; BERG, Paul. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 69, n. 10, p. 2904-2909, 1972.

⁷ BUCKLEY, Rebecca H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. **Annual review of immunology**, v. 22, p. 625-655, 2004.



Crianças com diversas formas de SCID têm uma resistência extremamente baixa a infecções e, se não tratadas, geralmente morrem antes dos seis meses de idade. Elas são conhecidas como “crianças da bolha” devido à necessidade de isolamento em compartimentos de plástico transparente. O tratamento usualmente envolve reposição da enzima por meio de injeções semanais. No caso específico, após um ano de relativo sucesso, no segundo ano de tratamento, a criança voltou a sofrer infecções frequentes e desenvolveu uma alergia ao preparado da enzima usado para as injeções, indicando que a terapia de reposição enzimática estava falhando. O médico William French Anderson, da Universidade do Sul da Califórnia, então obteve autorização dos comitês de ética para iniciar um teste de terapia gênica⁸.

A cada um ou dois meses, os pesquisadores retiravam células T do sangue da menina, inseriam o gene da ADA, induziam a proliferação dessas células no laboratório e, então, reinjetavam as células tratadas no sangue da paciente⁹. Após sete infusões, houve uma pausa de seis meses e, em seguida, as infusões foram retomadas até o tratamento completar dois anos. Por segurança, a menina continuou a receber as injeções semanais da enzima. A terapia gênica dessa paciente, assim como a realizada a partir de 1991 em uma segunda paciente de nove anos, teve resultados positivos.

A inspiração para usar as técnicas de DNA recombinante para corrigir o genoma veio das doenças causadas por mutações em um único gene, conhecidas como doenças monogênicas. Nesses casos, a ideia é substituir ou suplementar a expressão do gene disfuncional, inserindo uma ou mais cópias do gene terapêutico¹⁰.

No entanto, as doenças monogênicas não são o único alvo da terapia gênica. A medicina moderna enfrenta muitas doenças complexas, cujas causas primárias ainda não são completamente compreendidas e para as quais há apenas tratamentos paliativos, na melhor das hipóteses. Em alguns casos, é possível considerar a terapia gênica como uma intervenção para reduzir ou interromper a progressão da doença. Isso pode ser feito com base no conhecimento dos determinantes genéticos de suscetibilidade ou gravidade, ou na oportunidade de alterar mecanismos fundamentais ou a fisiologia das células, órgãos ou sistemas afetados pelas

281

⁸ ANDERSON, William French. Human gene therapy: the initial concepts. In: **Gene therapy for diseases of the lung**. CRC Press, 2020. p. 3-16.

⁹ CULVER, K. W. et al. Correction of ADA deficiency in human T lymphocytes using retroviral-mediated gene transfer. In: **Transplantation proceedings**. 1991. p. 170-171.

¹⁰ PORTEUS, Matthew H.; CONNELLY, Jon P.; PRUETT, Shondra M. A look to future directions in gene therapy research for monogenic diseases. **PLoS genetics**, v. 2, n. 9, p. e133, 2006.



doenças¹¹. As estratégias principais incluem aumentar a resistência celular, estimular sistemas de reparo ou regeneração, ou restaurar características funcionais específicas de determinados sistemas orgânicos, modulando genes não necessariamente associados à causa da doença¹². No caso de tumores, o objetivo principal é induzir a morte celular seletiva em populações celulares proliferativas¹³.

Além disso, há uma abordagem peculiar de terapia gênica conhecida como vacina de DNA. Neste caso, em vez de usar uma proteína ou um vírus completo inativado, como nas vacinas convencionais, o paciente recebe o gene que codifica uma proteína característica do agente patogênico. Dessa forma, o organismo do paciente passa a produzir permanentemente a proteína estranha, estimulando seu próprio sistema imunológico. Essas vacinas podem ter um propósito preventivo, semelhante às vacinas tradicionais, ou curativo, induzindo o sistema imunológico a atacar os agentes patogênicos já presentes no organismo¹⁴. No entanto, é a introdução do gene e o uso das tecnologias de DNA recombinante que caracterizam o tratamento como terapia gênica.

A base da terapia gênica é a introdução de genes nas células. No entanto, a entrada de DNA puro através da membrana plasmática das células eucarióticas é extremamente rara. Portanto, é necessário um veículo, chamado vetor, que facilite a entrada do DNA nas células vivas. Existem três classes principais de vetores atualmente em desenvolvimento: plasmídeos, vetores virais e vetores nanoestruturados.

Rafael Linden¹⁵ é preciso ao esclarecer e conceituar cada uma das classes de vetores. Para aludido autor os plasmídeos

são sequências de DNA relativamente simples, porém eficazes para expressão de genes, nas quais é possível inserir um gene terapêutico por técnicas de DNA recombinante. Mas, para vencer a resistência das células à introdução de plasmídeos, é preciso fragilizar a membrana celular, o que pode ser obtido por diversos métodos, como o emprego de choques elétricos ou substâncias que fragilizam quimicamente a membrana celular outra alternativa consiste em aplicar uma grande quantidade de plasmídeos nas vizinhanças das células, de

¹¹ CARDONE, Monica. Prospects for gene therapy in inherited neurodegenerative diseases. **Current opinion in neurology**, v. 20, n. 2, p. 151-158, 2007.

¹² LUNDBERG, Cecilia et al. Applications of lentiviral vectors for biology and gene therapy of neurological disorders. **Current gene therapy**, v. 8, n. 6, p. 461-473, 2008.

¹³ BAUZON, Maxine; HERMISTON, Terry W. Exploiting diversity: genetic approaches to creating highly potent and efficacious oncolytic viruses. **Current opinion in molecular therapeutics**, v. 10, n. 4, p. 350-355, 2008.

¹⁴ ATKINS, Gregory J.; FLEETON, Marina N.; SHEAHAN, Brian J. Therapeutic and prophylactic applications of alphavirus vectors. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 10, p. e33, 2008.

¹⁵ LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos avançados**, v. 24, [p. 31-69], 2010, p. 35.



modo que, mesmo com eficiência muito baixa, uma pequena fração que seja capaz de cruzar a membrana já produza efeitos, ou ainda injetar rapidamente um grande volume de solução contendo plasmídeos.

Por sua vez, no que diz respeito aos vetores virais, assim esclarece o autor¹⁶ que

em contraposição à resistência da membrana celular à entrada espontânea de DNA em uma célula, os vírus são micro-organismos especializados exatamente em invadir células e nelas introduzir material genético. Contêm ácido nucleico (DNA ou RNA) cercado por uma capa de proteína e, em alguns casos, de um envelope adicional de proteína e lipídeos e seu ciclo de vida implica liberação do ácido nucleico viral na célula hospedeira. essa propriedade é explorada para introduzir genes terapêuticos nas células, por meio de tecnologias de DNA recombinante.

[...]

O princípio da produção de vetores de origem viral para terapia gênica consiste em remover os genes envolvidos nos mecanismos patogênicos e de proliferação viral, mantendo apenas o necessário para invasão das células sem multiplicação, seguida da inserção de um gene terapêutico no que resta do DNA viral.

Por fim, mas não menos importante, Linden¹⁷ classifica os vetores nanoestruturados como

283

outra forma de introduzir DNA em células está sendo desenvolvida a partir de preparados obtidos por técnicas avançadas de nanotecnologia. Aí se incluem polímeros que formam verdadeiras redes que prendem um gene e soltam sua carga quando penetram nas células, bem como vesículas de lipídeos contendo o DNA, capazes de fundir com a membrana das células, liberando seu conteúdo no interior destas últimas.

Esses vetores podem ser enriquecidos com moléculas que ajudem a especificar em que tipos de células o conteúdo poderá penetrar, ou ainda permitam guiar ou transferir seletivamente os vetores de um compartimento para outro.

Como visto, a terapia gênica é um procedimento relativamente novo que se encontram em constante fase experimental, sendo primordial estudos clínicos e laboratoriais como forma de validar o seus potencial de eficácia, bem como tornar possível a detecção de potenciais riscos a seres humanos, antecipando modificações dos vetores que aumentem a sua segurança em detrimento de fatos adversos.

A pesquisa fundamental em terapia gênica é intensa e crescente em todo o mundo, sendo a segurança a principal barreira ao desenvolvimento da terapia para a prática médica, de forma que até o advento da técnica do CRISPR-Cas9, o principal entrave ainda era o fato de

¹⁶ Ibidem, p. 36-37.

¹⁷ Ibidem, p. 38.



que os vetores não virais mais seguros disponíveis ainda eram pouco eficientes ou com aplicação extremamente limitada.

3 O SURGIMENTO DO CRISPR-Cas9

A técnica de edição gênica chamada CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) foi descoberta em 1987 por pesquisadores japoneses durante a análise do genoma da bactéria *Escherichia coli*¹⁸.

Nos últimos anos, especialmente a partir de 2012, o CRISPR revolucionou não só a biologia molecular, mas também a medicina e a biotecnologia. Desde a primeira aplicação bem-sucedida dessa tecnologia em mamíferos, cientistas de todo o mundo têm contribuído ativamente para o avanço da técnica em várias áreas de pesquisa¹⁹.

A partir de 2012, um novo sistema de edição do material genético fora descoberto e desenvolvido, conhecido como técnica da tesoura gênica, se utiliza de uma pequena sequência de RNA para guiar a nuclease Cas9 até a sequência específica de DNA a ser clivada: o complexo CRISPR-Cas9²⁰. As enzimas do tipo Cas se tornam específicas ao patógeno por uma propriedade peculiar da nuclease, que requer uma sequência de gRNA (RNA guia) para ativá-la e direcioná-la seletivamente para sequências complementares de DNA.

Essa característica das proteínas Cas permitiu sua aplicação como uma nuclease de alta precisão, daí seu apelido como técnica da tesoura gênica, capaz de produzir quebras no DNA em praticamente qualquer ponto desejado do genoma in vivo. Entre as nucleases Cas, a Cas9 se destacou como a mais estudada e amplamente utilizada.²¹

A descoberta e adaptação da proteína Cas9 para a técnica CRISPR ocorreu em 2012, quando Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna²² lideraram a pesquisa que desenvolveu uma adaptação do sistema CRISPR-Cas9 tipo II, derivado do sistema imunológico de *Streptococcus pyogenes*, para edição genômica. Nesse sistema, a fusão do crRNA com o

¹⁸ DOUDNA, Jennifer A.; CHARPENTIER, Emmanuelle. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014.

¹⁹ LIU, Huayi; WANG, Lian; LUO, Yunzi. Blossom of CRISPR technologies and applications in disease treatment. **Synthetic and Systems Biotechnology**, v. 3, n. 4, p. 217-228, 2018.

²⁰ VASCONCELOS, Maria José Vilaça de; FIGUEIREDO, José Edson Fontes. Tecnologia CRISPR-Cas para edição genômica. Sete Lagoas: **Embrapa Milho e Sorgo**, 2015, 37 p. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1039785>. Acesso em: 20 maio 2024.

²¹ CONG, Le et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. **Science**, v. 339, n. 6121, p. 819-823, 2013.

²² Op. Cit.



tracrRNA forma o *single guide RNA* (sgRNA), que recruta a proteína Cas9 para locais específicos no genoma através do pareamento de bases.

Diferente de outras técnicas de edição genômica, a precisão do sistema CRISPR-Cas9 é conferida por uma molécula de RNA, e não por proteínas projetadas para cada edição específica, tornando a técnica significativamente menos complexa e, com isso, mais vantajosa ao avanço dos estudos.²³.

Baseando-se nesse mecanismo natural, aprimorou-se a técnica CRISPR, onde a enzima Cas-9 permite a edição de sequências de DNA específicas do genoma de qualquer organismo usando apenas três componentes: a nuclease Cas9, que cliva o DNA; o RNA guia, que direciona o complexo até o alvo; e o DNA alvo. Devido à sua simplicidade e à sua precisão quando comparada a outras técnicas, o sistema CRISPR-Cas9 surge como uma versátil ferramenta que promove a edição gênica.

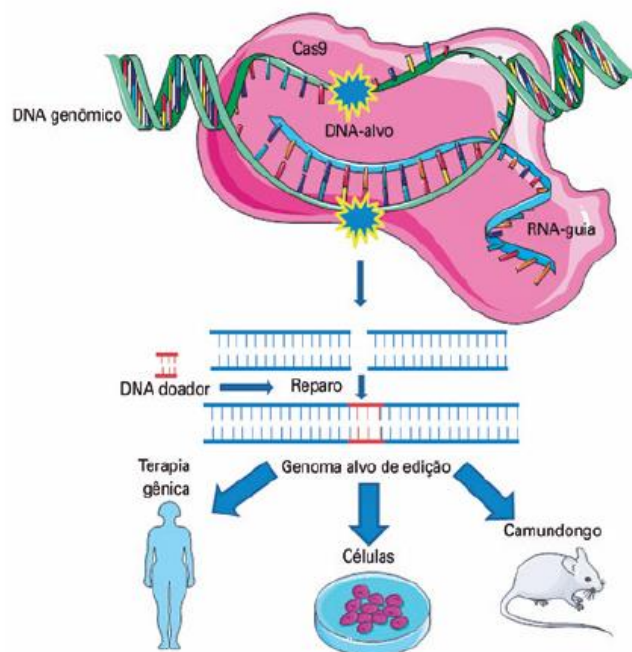
Por meio de processos como o nocauteamento (*gene knockout* - KO), a integração de sequências exógenas (*knock-in*) e a substituição alélica, o RNA guia se hibridiza com o DNA alvo. A Cas9 reconhece esse complexo e promove a clivagem da dupla fita de DNA, seguida da reparação na presença de um DNA doador (homólogo). O resultado desse processo pode ser a integração de uma sequência exógena no genoma (*knock-in*) ou a substituição alélica.

Para que se facilite o entendimento, a imagem abaixo, de autoria de Vieira apud Gonçalves²⁴ se mostra adequada:

²³ POLSTEIN, Lauren R; GERSBACH, Charles A. A light-inducible CRISPR-Cas9 system for control of endogenous gene activation. **Nature Chemical Biology**, [S.l.], v. 11, n. 3, p.198-200, 2015.

²⁴ VIEIRA, Gabriel Viliod; CECÍLIO, Nery Tatiana et al. Visão geral do mecanismo básico de ação, p. 39-50, 2016 in PEREIRA, Tiago Campos (Org.) Introdução à técnica de CRISPR. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2016, apud GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, [p. 369-375], 2017 p. 373.





Fonte: Modificado de VIEIRA, Gabriel Viliod; CECÍLIO, Nerry Tatiana et al. Visão geral do mecanismo básico de ação, p. 39-50, 2016 in PEREIRA, Tiago Campos (Org.) Introdução à técnica de CRISPR Ribeirão Preto: Cubo; 2016. Cap. 2. p. 54 apud GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, [p. 369-375], 2017 p. 373.

A figura acima ilustra sinteticamente o sistema CRISPR Cas-9, onde se demonstra perfeitamente que a técnica pressupõe três moléculas, quais sejam, uma nuclease (geralmente a Cas-9), um RNA guia (conhecido como single guide RNA) e o alvo a ser modificado (frequentemente o DNA).

4 A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial, tem sua origem na década de 1940, dispendo, inicialmente, do objetivo de conferir novas funcionalidades aos computadores. Nos últimos anos, essa tecnologia, projetada para criar dispositivos capazes de simular a capacidade humana de raciocinar, interagir, resolver problemas e tomar decisões, foi amplamente impulsionada e popularizada. Esse avanço se deve ao significativo desenvolvimento da informática e aos estudos biológicos que permitiram às máquinas reproduzir as redes neurais humanas e suas capacidades cognitivas. Para entender esse campo de estudo, é essencial definir o que é inteligência artificial, suas funções e a importância de sua aplicação no cenário global atual.



A inteligência é uma característica observável em todas as atividades humanas, sendo crucial para tarefas variadas, desde a compreensão até a expressão e aprendizagem. A inteligência artificial busca replicar essa capacidade de raciocínio humano, tornando-se cada vez mais presente no cotidiano. Suas aplicações incluem desde recomendações personalizadas de filmes, séries e músicas em aplicativos, anúncios em redes sociais adaptados ao perfil do usuário, interações via reconhecimento de voz, até a operação de veículos de transporte inteligentes.

Alan Turing²⁵ se mostra como verdadeiro divisor de águas ao apresentar, ainda na década de 1950, estudos para o desenvolvimento dos computadores que apresentavam a capacidade de reproduzir a inteligência humana. Em seu paradigmático artigo “*Computing Machinery and Intelligence*”, Turing buscou qualificar a IA a partir do questionamento da possibilidade de as máquinas atingirem a capacidade de pensar como uma pessoa.

McCarthy²⁶ define Inteligência Artificial (IA) como a ciência e a engenharia de fazer máquinas inteligentes, especialmente programas de computador inteligentes. Para ele, ela relaciona-se à semelhança de usar computadores para tentem compreender a inteligência humana, sendo que essa IA não se limita a métodos que sejam biologicamente observáveis. Assim sua conceituação:

It is the science and engineering of making intelligent machines, especially intelligent computer programs. It is related to the similar task of using computers to understand human intelligence, but Artificial Intelligence does not have to confine itself to methods that are biologically observable²⁷.

Conforme esclarece Tarcisio Teixeira²⁸ “a inteligência artificial é uma inteligência parecida com a humana, porém praticada por equipamentos ou softwares.” Acerca dos atributos de um agente inteligente, o Autor prossegue elencando as principais características, quais sejam, autonomia, habilidade social, reatividade e proatividade, concluindo que “a inteligência

²⁵ TURING, Alan M. Computing machinery and intelligence. *Mind*, v. 59, n. 236, pp. 433-460, out. 1950. Disponível em: <https://phil415.pbworks.com/f/TuringComputing.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2024.

²⁶ McCARTHY, John. **What is artificial intelligence?** Stanford University, 2007. Disponível em: <http://cse.unl.edu/~choueiry/S09-476-876/Documents/whatisai.pdf>. Acesso em: 26 maio 2024.

²⁷ É a ciência e a engenharia de fabricação de máquinas inteligentes, especialmente programas de computador inteligentes. Está relacionado com a tarefa semelhante de usar computadores para compreender a inteligência humana, mas a Inteligência Artificial não tem de se limitar a métodos que sejam biologicamente observáveis. (McCARTHY, 2007, p. 2, tradução nossa).

²⁸ TEIXEIRA, Tarcisio. **Direito digital e processo eletrônico**. São Paulo: Editora Saraiva, 2024. E-book. ISBN 9788553622344, p. 92. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788553622344/>. Acesso em: 22 abr. 2024.



artificial busca, com o desenvolvimento computacional, uma inteligência de máquinas que seja similar à inteligência do homem”.

Ainda nas palavras do referido autor o conceito de Inteligência Artificial é amplo, não existindo um único conceito seguro, dessa forma, apresenta uma definição talhada por Russel e Norvig:

O uso da terminologia “inteligência” tornou-se usual e mantém-se desde então, mas ao longo do tempo outras definições para inteligência artificial começaram a surgir, e hoje não existe apenas uma definição completa, mas várias definições que se completam. Para Stuart Russel e Peter Norvig,³¹⁷ inteligência artificial é “uma ciência experimental, que envolve o estudo da representação do conhecimento (cognição), raciocínio e aprendizagem, percepção dos problemas e ação ou solução dos mesmos”. Ou seja, inteligência artificial pode ser compreendida como conjunto de instruções que possibilitam que as máquinas executem tarefas que são características da inteligência humana, tais como planejamento, compreensão de linguagem, aprendizagem.²⁹

Schermer³⁰, debruçando-se sobre o conceito de Inteligência Artificial, esclarece que a IA nada mais é senão

288

o conceito usado para descrever sistemas computacionais que são capazes de aprender a partir de suas próprias experiências e resolver problemas complexos em diferentes situações – habilidades que anteriormente pensamos ser únicas em seres humanos.

Por fim, acerca da conceituação de Inteligência Artificial, primordial citar os ensinamento de Hugo de Brito³¹, para quem

caso se entenda por inteligência a capacidade de resolver problemas, de se adaptar a dificuldades, contornando-as para atingir objetivos predeterminados [...], tem-se que a inteligência artificial consiste na habilidade de máquinas ou sistemas não vivos desempenharem essa capacidade

²⁹ RUSSELL, Stuart J.; NORVIG, Peter. Artificial Intelligence: a modern approach. 2. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2003, p. 62, apud TEIXEIRA, Tarcisio. **Direito digital e processo eletrônico**. São Paulo: Editora Saraiva, 2024. E-book. ISBN 9788553622344, p. 92. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788553622344/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

³⁰ SCHERMER, Bart W. The limits of privacy in automated profiling and data mining. **Computer Law & Security Review**, Elsevier, v. 27, n. 1, p. 45-52, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clsr.2010.11.009>. Acesso em: 23 abr. 2024.

³¹ MACHADO SEGUNDO, Hugo de Brito. **Direito e inteligência artificial: o que os algoritmos têm a ensinar sobre interpretação, valores e justiça**. Indaiatuba: Foco, 2023, p. 3-6.



É fundamental destacar as distinções entre a inteligência artificial e a inteligência humana. Embora a inteligência artificial supere os humanos em termos de capacidade de cálculo, a inteligência humana se destaca por sua complexidade em aspectos como adaptação ao ambiente, instinto de sobrevivência e até mesmo sobre o discernimento da ideia de pertencimento individual na sociedade. Essas características complexas são determinadas pelo DNA, intrínseco ao ser humano, que delinea os potenciais desenvolvidos no meio ambiente. Na inteligência artificial, existem também conjuntos de instruções, mas estes são escritos em linguagens de programação.

A execução da Inteligência Artificial é alicerçada em sequências de dados e algoritmos, além dos sistemas de *Machine Learning* (ML) e *Deep Learning* (DL). Essas áreas da computação exploram métodos para que as máquinas possam realizar atividades humanas da maneira mais natural possível.

De acordo com Barcellos³² o conceito de *Machine Learning* pode ser dado como a

tecnologia responsável pelo aperfeiçoamento e aprendizado das máquinas por meio dos dados inseridos em seus algoritmos. De forma simples, facilita a capacidade do computador em aprender e evoluir à medida que é exposto a dados (Big Data), permitindo ações inteligentes baseadas no conhecimento adquirido pelas informações coletadas. Ou seja, é como se a máquina fosse treinada a partir dos dados “desenvolvendo” a habilidade de aprender e executar uma tarefa.

289

Giro outro, prossegue referido estudioso na conceituação de *Deep Learning*, como uma subcategoria do *Machine Learning*, para o Autor o

Deep Learning utiliza-se de algoritmos mais complexos (redes neurais) para aprimorar o aprendizado da máquina, de forma que consiga avaliar estruturas de dados e ações complexas, como reconhecimento de voz e áudio, interpretação de imagens, como no reconhecimento facial, processamento de linguagem natural, entre outros³³.

Em apertada síntese, *Machine Learning* envolve o uso de algoritmos para coletar dados e aprender a partir deles, permitindo que a máquina adquira a habilidade de executar determinadas tarefas de maneira autônoma, ou seja, independentemente de um comando humano. O aprimoramento da máquina ocorre com base no reconhecimento de padrões dentro

³² BARCELLOS, João. Além da ficção: como a inteligência artificial tem sido essencial para os negócios. **Revista Brasileira de Comércio Eletrônico (E-commerce Brasil)**, 43 ed. São Paulo, v. 8, [p. 44-47], p. 45. Disponível em: <https://revista.ecommercebrasil.com.br/revistaAnteriores/43>. Acesso em: 20 maio 2024.

³³ *Ibidem*, p. 46.



dos dados analisados previamente. Por outro lado, o *Deep Learning*, é um subcampo do *Machine Learning*, que permite que a máquina aprenda a partir de dados complexos, ou seja, a análise de dados lineares ou não, aprendendo, até mesmo, pela análise de dados não estruturados, assim entendidos como dados de alta complexidade.

5 A FUSÃO ENTRE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (IA) E TERAPIA GÊNICA: OpenCRISPR-1

As tecnologias de edição de genoma, incluindo as derivadas de sistemas CRISPR-Cas procarióticos, revolucionaram a investigação em ciências da vida e estão preparadas para transformar a medicina e a agricultura. O CRISPR-Cas9, como já esclarecido, tem sido utilizado em biotecnologia devido à sua simplicidade, robustez, forma compacta além se sua precisão.

Dado o sucesso até então sem precedentes da utilização da técnica da tesoura gênica, ou melhor, do CRISPR-Cas9, a startup Profluent, sediada em Berkley no estado da Califórnia, desenvolveu a Inteligência Artificial denominada OpenCRISPR-1 que visa ser uma alternativa revolucionária às técnicas e estudos em terapia gênica.

290

Durante os estudos e desenvolvimento da IA em comento, seus desenvolvedores tiveram como objetivo diversificar a caixa de ferramentas CRISPR e expandir as capacidades de edição, tonando possível explorar novos sistemas em diversos genomas microbianos e virais. Isso se mostrou possível através do reaproveitamento dos sistemas de CRISPR até então conhecidos, e sua otimização pela biotecnologia, usando uma variedade de abordagens de engenharia de proteínas, incluindo a evolução dirigida e mutagênese guiada por estrutura.

Dessa forma, o OpenCRISPR-1 se utiliza da *machine learning* e da *deep learning* para aprender o mapeamento da estrutura do DNA, incluindo o DNA disfuncional, para, então, a partir dos dados existentes apresentar a melhor enzima para a inserção na célula disfuncional e, com isso, abrir caminho para a possível descoberta de cura às doenças de alta complexidade.

Nas palavras de Ruffolo, Pecasa e Meeske³⁴ desenvolvedores da Inteligência Artificial OpenCRISPR-1

Our ability to read and write proteins from scratch offers an opportunity to reimagine gene editing systems from the ground up, breaking free of evolutionary constraints or labor-intensive, single-attribute protein

³⁴ RUFFOLO, Jeffrey A. et al. Design of highly functional genome editors by modeling the universe of CRISPR-Cas sequences. *bioRxiv*, p. 2024.04. 22.590591, 2024.



engineering approaches. In stark contrast to current approaches, our AI platform enables us to start with final applications and work backward to custom-design solutions. This includes everything from precisely tuning existing CRISPR scaffolds to creating entirely novel editing systems.³⁵

Desta forma, inegável a revolução causada pelo OpenCRISPR-1 no âmbito da terapia gênica, vez que a tecnologia possibilita uma edição gênica precisa do genoma humano através de enzimas personalizáveis a cada especificidade estudada, partindo-se do zero.

A tecnologia funciona através de grandes modelos de linguagem (LLMs) que treinam o OpenCRISPR-1, de forma com que o sistema aprenda a partir de uma escala massiva de sequências de proteínas sobrepostas ao contexto biológico para gerar milhões de diversas proteínas semelhantes a CRISPR-Cas9, expandindo, desse modo, exponencialmente praticamente todas as famílias CRISPR conhecidas.

A eficiência na edição gênica pelo OpenCRISPR-1, nas palavras dos seus desenvolvedores³⁶, é decorrente a experimentação científica em diversas hipóteses testadas, de forma que seu desempenho foi semelhante ao da enzima Cas9, sugerindo, portanto, que a proteína gerada pela tecnologia pode ser aplicável como parte de um editor de genes totalmente gerado ou como um substituto imediato para Cas9 em sistemas de edição existentes, mas uma avaliação adicional do comportamento dentro e fora do alvo da construção totalmente gerada é preciso.

291

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto, a técnica CRISPR-Cas9 é uma ferramenta promissora para a edição gênica, com potencial para diversas aplicações, dando-se enfoque à sua aplicação no tratamento de doenças de alta complexidade, assim entendidas aqueles até então desprovidas de cura conhecida, porém, existem diversas questões envolvidas na realização das terapias para tratamento de patologias em humanos.

³⁵ Nossa capacidade de ler e escrever proteínas a partir do zero oferece uma oportunidade de reimaginar sistemas de edição de genes desde o início, libertando-se de restrições evolutivas ou de abordagens de engenharia de proteínas de um único atributo que exigem muito trabalho. Em total contraste com as abordagens atuais, nossa plataforma de IA nos permite começar com aplicações finais e trabalhar retroativamente até soluções de design personalizadas. Isso inclui tudo, desde o ajuste preciso dos andaimes CRISPR existentes até a criação de sistemas de edição totalmente novos. (RUFFOLO, Jeffrey A; PACESA, Martin; MEESKE, Alexander J. et al., 2024. Disponível em <https://www.profluent.bio/applications>. Tradução nossa)

³⁶ Op. Cit.



Uma dessas questões diz respeito aos benefícios da alteração do genoma humano. Considerando que a técnica do CRISPR-Cas9 é relativamente nova, descoberta no ano de 2012, ainda não se conhece completamente todos os efeitos resultantes da substituição de regiões mutadas por meio do CRISPR-Cas9. Essas alterações, até então, têm se mostrado altamente benéficas, corrigindo disfunções genéticas que causavam doenças. No entanto, ainda não se sabe se, a longo prazo, o material genético se manterá corretamente, se a região corrigida permanecerá estável ou se outras regiões do DNA podem ser afetadas, potencialmente causando novos problemas.

Em que pese a descoberta e aprimoramento da enzima Cas9 e sua perfeita combinação à técnica do CRISPR tenha se mostrado uma revolução no estudo da terapia gênica, referida era não tardou a ser superada, de forma que a Inteligência Artificial tratou de adentrar ao tema, sendo que no início do ano de 2024, a empresa Profluent, após uma série de estudos e testes apresentou a tecnologia OpenCRISPR-1.

O OpenCRISPR-1 funciona através de grandes modelos de linguagem (LLMs) que, através da utilização da *machine learning* e *deep learning*, faz com que o sistema aprenda a partir de uma escala massiva de sequências de proteínas sobrepostas ao contexto biológico para gerar milhões de diversas proteínas semelhantes a CRISPR-Cas9, tratando-se, portanto, de um avanço sem precedentes.

Todavia, em resposta ao problema de pesquisa, impõe-se pontuar que, à luz da doutrina estudada e da conceituação clássica de Inteligência Artificial, a tecnologia da OpenCRISPR-1 desenvolvida e apresentada pela Profluent não pode ser classificada como Inteligência Artificial, mas sim com um *software* extremamente avançado que se mostra capaz de desenvolver novas enzimas personalizadas e específicas para um problema posto. Ou seja, falta-lhe a característica da autonomia do pensamento da máquina como forma de se alcançar o que se chama de Inteligência.

Embora ainda não conhecido de maneira aprofundada a forma de funcionamento da tecnologia OpenCRISPR-1, é possível afirmar que o *software* somente poderá ser reconhecido tecnicamente como Inteligência Artificial quando agir de maneira completamente autônoma e independente diante de um problema, entregando a resposta mais adequada.



REFERÊNCIAS

- ANDERSON, William French. Human gene therapy: the initial concepts. In: **Gene therapy for diseases of the lung**. CRC Press, 2020. p. 3-16.
- ATKINS, Gregory J.; FLEETON, Marina N.; SHEAHAN, Brian J. Therapeutic and prophylactic applications of alphavirus vectors. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 10, p. e33, 2008.
- BARBOZA, Caroline Mota Souza et al. A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. **Revista Transformar**, v. 14, n. 1, p. 562-698, 2020.
- BARCELLOS, João. Além da ficção: como a inteligência artificial tem sido essencial para os negócios. **Revista Brasileira de Comércio Eletrônico (E-commerce Brasil)**, 43 Ed., São Paulo, v. 8, [p. 44-47], p. 45. Disponível em: <https://revista.ecommercebrasil.com.br/revistaAnteriores/43>. Acesso em 20 mai. 2024.
- BAUZON, Maxine; HERMISTON, Terry W. Exploiting diversity: genetic approaches to creating highly potent and efficacious oncolytic viruses. **Current opinion in molecular therapeutics**, v. 10, n. 4, p. 350-355, 2008.
- BUCKLEY, Rebecca H. Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. **Annual review of immunology**, v. 22, p. 625-655, 2004. 293
- CARDONE, Monica. Prospects for gene therapy in inherited neurodegenerative diseases. **Current opinion in neurology**, v. 20, n. 2, p. 151-158, 2007.
- COLEMAN, William B.; TSONGALIS, Gregory J. (Ed.). **Molecular pathology: the molecular basis of human disease**. [s. l.]: Academic Press, 2009.
- CONG, Le et al. Multiplex genome engineering using CRISPR/Cas systems. **Science**, v. 339, n. 6121, p. 819-823, 2013.
- CULVER, K. W. et al. Correction of ADA deficiency in human T lymphocytes using retroviral-mediated gene transfer. In: **Transplantation proceedings**. 1991. p. 170-171.
- DOUDNA, Jennifer A.; CHARPENTIER, Emmanuelle. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014.
- FRIEDMANN, Theodore. The road toward human gene therapy-a 25-year perspective. **Annals of medicine**, v. 29, n. 6, p. 575-577, 1997.
- GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, p. 369-375, 2017.



JACKSON, David A.; SYMONS, Robert H.; BERG, Paul. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 69, n. 10, p. 2904-2909, 1972.

LANDER, Eric Steven. et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**, v.409, n.6822, p.860-921, 2001 Disponível em <https://www.nature.com/articles/35057062#citeas>. Acesso em 18 abr. 2024.

LINDEN, Rafael. **Genes contra doenças. terapia gênica: uma nova era na genética**. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2008.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos avançados**, v. 24, p. 31-69, 2010.

LIU, Huayi; WANG, Lian; LUO, Yunzi. Blossom of CRISPR technologies and applications in disease treatment. **Synthetic and Systems Biotechnology**, v. 3, n. 4, p. 217-228, 2018.

LUNDBERG, Cecilia et al. Applications of lentiviral vectors for biology and gene therapy of neurological disorders. **Current gene therapy**, v. 8, n. 6, p. 461-473, 2008.

MACHADO SEGUNDO, Hugo de Brito. **Direito e inteligência artificial: o que os algoritmos têm a ensinar sobre interpretação, valores e justiça**. Indaiatuba: Foco, 2023.

294

MARANHÃO, Juliano Souza de Albuquerque; FLORÊNCIO, Juliana Abrusio; ALMADA, Marco. Inteligência artificial aplicada ao direito eo direito da inteligência artificial. **Suprema: revista de estudos constitucionais**, v. 1, p. 154-180, 2021.

MCCARTHY, John. **What is artificial intelligence?** Stanford University, 2007. Disponível em: <http://cse.unl.edu/~choueiry/S09-476-876/Documents/whatisai.pdf>. Acesso em 26 mai. 2024.

POLSTEIN, Lauren R; GERSBACH, Charles A. A light-inducible CRISPR-Cas9 system for control of endogenous gene activation. **Nature Chemical Biology**, [s.l.], v. 11, n. 3, p.198-200, 2015.

PORTEUS, Matthew H.; CONNELLY, Jon P.; PRUETT, Shondra M. A look to future directions in gene therapy research for monogenic diseases. **PLoS genetics**, v. 2, n. 9, p. e133, 2006.

RUFFOLO, Jeffrey A. et al. Design of highly functional genome editors by modeling the universe of CRISPR-Cas sequences. **bioRxiv**, p. 2024.04. 22.590591, 2024.

RUSSELL, Stuart J.; NORVIG, Peter. Artificial Intelligence: a modern approach. 2. ed. New Jersey: Prentice Hall, 2003, apud TEIXEIRA, Tarcisio. **Direito digital e processo eletrônico**. São Paulo: Editora Saraiva, 2024. E-book. ISBN 9788553622344. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788553622344/>. Acesso em: 22 abr. 2024.



SCHERMER, Bart W. The limits of privacy in automated profiling and data mining. **Computer Law & Security Review**, Elsevier, v. 27, n. 1, p. 45-52, fev. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clsr.2010.11.009>. Acesso em: 23 abr. 2024.

TEIXEIRA, Tarcisio. **Direito digital e processo eletrônico**. São Paulo: Editora Saraiva, 2024. E-book. ISBN 9788553622344. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788553622344/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

TURING, Alan M. Computing machinery and intelligence. **Mind**, v. 59, n. 236, pp. 433-460, out. 1950. Disponível em: <https://phil415.pbworks.com/f/TuringComputing.pdf>. Acesso em 22 abr. 2024.

VASCONCELOS, Maria José Vilaça de; FIGUEIREDO, José Edson Fontes. Tecnologia CRISPR-Cas para edição genômica. Sete Lagoas: **Embrapa Milho e Sorgo**, 2015, 37 p. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/handle/doc/1039785>. Acesso em 20 mai. 2024.

VIEIRA, Gabriel Viliod; CECÍLIO, Nery Tatiana et al. Visão geral do mecanismo básico de ação, p. 39-50, 2016 in PEREIRA, Tiago Campos (Org.) Introdução à técnica de CRISPR. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2016, apud GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein (São Paulo)**, v. 15, [p. 369-375], 2017

WATSON, James Dewey. et al. **Recombinant DNA: genes and genomics: a short course**. [S. l.]: Freeman, 2006.

WINTER, Bárbara Carollo de Almeida. **CRISPR-Cas9 e a edição genética em embriões humanos: uma análise normativa de seus riscos e benefícios**. Dissertação (Mestrado em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2023.

295

