

# A DECODIFICADORA

Jennifer Doudna, edição de genes  
e o futuro da espécie humana

WALTER  
ISAACSON

TRADUÇÃO DE ROGERIO W. GALINDO E  
ROSIANE CORREIA DE FREITAS



Copyright © 2021 by Walter Isaacson

TÍTULO ORIGINAL  
The Code Breaker

REVISÃO  
Eduardo Carneiro  
Amanda Álvares

REVISÃO TÉCNICA  
Luiz Otávio Felgueiras

ARTE DE CAPA  
Jackie Seow

DESIGN DE CAPA  
Debra Lill

FOTO DE CAPA  
© Brad Torchia/August Image [O halo na imagem é formado por parte das letras  
do código genético da Covid-19]

ADAPTAÇÃO DE CAPA  
Inês Coimbra

REVISÃO DE E-BOOK  
Carolina Andrade

GERAÇÃO DE E-BOOK  
Joana De Conti

E-ISBN  
978-65-5560-183-1

Edição digital: 2021

1ª edição

Todos os direitos desta edição reservados à  
EDITORA INTRÍNSECA LTDA.  
Rua Marquês de São Vicente, 99, 3ª andar  
22451-041 — Gávea

Rio de Janeiro — RJ  
Tel./Fax: (21) 3206-7400  
[www.intrinseca.com.br](http://www.intrinseca.com.br)



Crédito: David Jacobs

À memória de Alice Mayhew e Carolyn Reidy.  
Que alegria era vê-las sorrir.



Crédito: Jeff Gilbert / Alamy

## INTRODUÇÃO

### Apresentando-se para a missão

Jennifer Doudna não conseguia dormir. Berkeley, a universidade onde ela era uma superestrela em função de seu papel na invenção da tecnologia de edição de genes conhecida como CRISPR, acabara de fechar o campus por causa da rápida disseminação da pandemia de coronavírus. Embora racionalmente soubesse que não deveria fazê-lo, ela levara o filho, Andy, que estava no último ano do ensino médio, de carro até a estação de trem, onde ele embarcaria rumo a Fresno para participar de uma competição de construção de robôs. Às duas da manhã, Doudna acordou o marido e insistiu para que fossem buscar o filho antes do início do torneio, que reuniria mais de 1.200 adolescentes e professores em um centro de convenções fechado. Os dois se vestiram, entraram no carro, encontraram um posto de gasolina 24 horas e fizeram a viagem de três horas. Andy, filho único, não ficou feliz em vê-los, mas os pais o convenceram a fazer as malas e voltar para casa. Enquanto saíam do estacionamento, Andy recebeu uma mensagem da equipe no celular: “Competição cancelada! Todos os alunos devem ir embora imediatamente!”<sup>1</sup>

Foi nesse momento, lembra Doudna, que ela percebeu que seu mundo, e o mundo da ciência, haviam mudado. “Eu sabia que pesquisadores como nós precisaríamos responder ao desafio.” O governo se mostrava confuso quanto ao modo de reagir; era o momento, portanto, de professores universitários e alunos de pós-graduação

pegarem tubos de ensaio e pipetas e se apresentarem correndo para a missão. No dia seguinte — sexta-feira, 13 de março de 2020 —, ela presidiu um encontro dos colegas de Berkeley e outros cientistas da região de São Francisco para debater os papéis que eles poderiam desempenhar.

Doze pessoas atravessaram o campus deserto de Berkeley e convergiram para o elegante prédio de pedra e vidro que abriga o laboratório de Doudna. A primeira coisa que fizeram ao entrar foi afastar as cadeiras — colocadas lado a lado —, criando uma distância de um metro e meio entre cada uma. Depois, ligaram um sistema de transmissão por vídeo para que outros cinquenta pesquisadores da região se unissem a eles via Zoom. Enquanto falava diante do grupo, Doudna demonstrou uma intensidade que geralmente mascarava com uma fachada serena. “Não é isso que os acadêmicos fazem normalmente”, disse ela para o grupo. “Mas teremos de agir.”<sup>2</sup>

\*\*\*

Fazia todo sentido que uma equipe de combate a um vírus fosse liderada por uma pioneira do CRISPR. A ferramenta de edição genética desenvolvida em 2012 por Doudna e outros cientistas é baseada em um truque bacteriológico de combate aos vírus, uma vez que as bactérias travam batalhas contra vírus há bilhões de anos. Em seu DNA, elas desenvolvem grupos de sequências repetidas conhecidas como CRISPRs, que são capazes de se lembrar de vírus ofensivos e então destruí-los. Em outras palavras, trata-se de um sistema imunológico que pode se adaptar para combater cada nova onda de vírus — exatamente aquilo que precisamos em uma era que vem enfrentando repetidas epidemias virais como se ainda

estivéssemos na Idade Média.

Sempre preparada e metódica, Doudna (pronuncia-se Dáud-nã) apresentou slides que sugeriam possíveis abordagens com o coronavírus. Ela liderava ouvindo. Embora tivesse se tornado uma celebridade científica, as pessoas se sentiam à vontade conversando com ela. Ela havia dominado a arte de, mesmo com a agenda cheia, ter tempo para se conectar emocionalmente.

A primeira equipe organizada por Doudna recebeu a tarefa de criar do zero um laboratório de testes para o coronavírus. Uma das lideranças escolhidas por ela foi uma pós-doutoranda chamada Jennifer Hamilton, que, poucos meses antes, passara um dia comigo no laboratório me ensinando a usar o CRISPR para editar genes humanos. Foi uma experiência agradável, mas também fiquei um pouco aflito por ver como era fácil. Até eu conseguia fazer!

Outra equipe recebeu a missão de desenvolver novos tipos de teste para detecção do coronavírus baseados em CRISPR. O fato de Doudna pertencer a uma geração de pesquisadores afeita aos empreendimentos comerciais ajudou. Três anos antes, ela e dois alunos de pós-graduação fundaram uma empresa para usar o CRISPR como ferramenta de detecção para doenças virais.

Ao dar início a um esforço para encontrar esses novos testes, Doudna abria outra frente em sua feroz e frutífera luta contra um concorrente localizado no outro extremo do país. Feng Zhang, um jovem nascido na China e criado no Iowa, pesquisador no Instituto Broad do MIT e em Harvard, foi seu rival em 2012 na corrida para tornar o CRISPR uma ferramenta de edição de genes humanos, e desde então os dois passaram a travar uma intensa competição por descobertas científicas e para formar empresas baseadas em CRISPR. Com o início da pandemia, Doudna e Zhang passariam a disputar

outra corrida, dessa vez motivada não pela busca de patentes e prêmios, mas por um desejo de fazer o bem.

Depois de duas horas, Doudna e os demais participantes se decidiram por dez projetos. Ela sugeriu as lideranças de cada grupo e disse aos demais que se espalhassem pelas equipes. Os pesquisadores deviam formar pares com quem realizasse as mesmas funções, criando assim um sistema: se um fosse atingido pelo vírus, o outro poderia assumir o posto e continuar o trabalho. Seria a última vez que se encontrariam pessoalmente; daquele momento em diante, as equipes colaborariam por meio de Zoom e Slack.

“Quero que todo mundo comece a trabalhar rápido. Rápido de verdade”, disse Doudna.

“Não se preocupe”, respondeu um dos pesquisadores. “Ninguém tem planos de viajar.”

A pauta que nenhum dos participantes do encontro de 13 de março levantou foi uma perspectiva de escopo mais amplo: o uso de CRISPR para engendrar edições herdáveis em humanos, tornando assim a próxima geração, e todas as subsequentes, menos vulnerável a infecções por vírus. Esses aprimoramentos genéticos, se realizados em embriões em estágio inicial ou células reprodutivas, poderiam alterar permanentemente a espécie humana.

“Isso está no campo da ficção científica”, disse Doudna, descartando a ideia quando aventei a possibilidade logo após o encontro. Concordei que de fato aquilo parecia um pouco com *Admirável mundo novo* ou *Gattaca*. Mas, assim como acontece em qualquer boa ficção científica, alguns elementos já se tornaram reais. Em novembro de 2018, um jovem cientista chinês que esteve em algumas conferências de Doudna chocou o mundo ao usar o CRISPR em embriões para remover um gene que produz um receptor para o

HIV, o vírus que causa a Aids. O experimento, embora descuidado e não autorizado, levou ao nascimento de duas meninas, as primeiras “bebês geneticamente planejadas” do mundo.

Ergueu-se uma onda de admiração, imediatamente seguida por outra, de choque. Pessoas se indignaram, comitês se reuniram. Depois de mais de três bilhões de anos de evolução da vida no planeta, uma espécie (a nossa) havia desenvolvido o talento e a temeridade de assumir o controle do próprio futuro genético. Havia a sensação de que havíamos cruzado o limiar de uma nova era, talvez um admirável mundo novo, assim como quando Adão e Eva morderam a maçã ou quando Prometeu roubou o fogo dos deuses.

Nossa recém-descoberta capacidade de fazer edições herdáveis em nossos genes levanta questões incômodas. Deveríamos editar nossa espécie a fim de nos tornarmos menos suscetíveis a vírus mortais? Que bênção maravilhosa isso seria! Certo? Deveríamos usar a edição genética para eliminar doenças terríveis, como Huntington, anemia falciforme e fibrose cística? Isso também parece bom. E que tal surdez ou cegueira congênitas? Ou baixa estatura? Depressão? Hummm... O que deveríamos pensar a respeito disso? Daqui a poucas décadas, caso o procedimento se torne possível e seguro, deveríamos permitir que pais aumentem o QI e a capacidade muscular dos filhos? Deveríamos permitir que decidam a cor dos olhos? Da pele? A altura?

Certo, uma pausa antes de entrarmos nesse terreno delicado. O que isso poderia fazer com a diversidade de nossas sociedades? Se não estivermos mais sujeitos a uma loteria aleatória no que diz respeito às nossas características naturais, enfraqueceríamos nossa empatia e nossa aceitação? Se essas ofertas disponíveis no supermercado genético não forem gratuitas (e não serão), isso aumentaria imensamente a desigualdade — não iria gravá-la de modo permanente na espécie

humana? Tendo em vista essas questões, deveríamos deixar essas decisões nas mãos de alguns indivíduos, ou a sociedade inteira deveria poder se manifestar? Talvez devêssemos criar algumas regras.

Quando digo “nós”, estou falando mesmo de *nós*. Todos, incluídos você e eu. Descobrir se devemos ou não editar nossos genes e quando fazê-lo será uma das questões mais importantes do século XXI, por isso imaginei que seria útil compreender como isso é feito. Ao mesmo tempo, a recorrência de epidemias virais torna importante compreender as ciências da vida. Compreender o funcionamento de uma coisa traz uma sensação de alegria, especialmente quando aquilo que compreendemos somos nós mesmos. Doudna regozijava-se com essa alegria, e nós podemos fazer o mesmo. É disso que este livro trata.

\* \* \*

A descoberta do CRISPR e o flagelo da Covid-19 apressarão nossa transição para a terceira grande revolução da modernidade. Essas revoluções surgiram pouco mais de um século atrás, com a descoberta de três núcleos fundamentais de nossa existência: o átomo, o bit e o gene.

A primeira metade do século XX, a partir dos artigos de Albert Einstein sobre a relatividade e a teoria quântica, assistiu a uma revolução guiada pela física. Nas cinco décadas seguintes ao ano milagroso de Einstein, 1905, as teorias desenvolvidas por ele nos levaram à bomba atômica e à energia nuclear, aos transistores e às naves espaciais, aos lasers e ao radar.

A segunda metade do século XX foi a era da tecnologia da informação, baseada na ideia de que toda informação poderia ser

transformada em números binários — conhecidos como bits — e todo processo lógico poderia ser realizado por circuitos com chaves do tipo on-off. Na década de 1950, esse pensamento levou ao desenvolvimento do microchip, do computador e da internet. A soma dessas três inovações fez nascer a revolução digital.

Agora entramos em uma terceira era, ainda mais crucial: a revolução nas ciências da vida. Crianças que estudam código computacional serão superadas por aquelas que estudam código genético.

Quando Doudna era aluna de pós-graduação, nos anos 1990, vários biólogos corriam para mapear os mais de vinte mil genes codificados em nosso DNA. Mas, na verdade, o que despertou seu interesse foi o irmão menos celebrado do DNA, o RNA. Essa é a molécula que efetivamente faz o trabalho em uma célula ao copiar parte das instruções codificadas no DNA e usá-las, passo a passo, para fabricar proteínas. A pesquisa de Doudna para compreender o RNA a levou à mais fundamental das perguntas: à de como surgiu a vida. Ela estudou moléculas de RNA capazes de se replicar, suscitando a hipótese de que, no caldo de componentes químicos que havia em nosso planeta quatro bilhões de anos atrás, elas começaram a se reproduzir antes mesmo de o DNA existir.

Como bioquímica em Berkeley estudando as moléculas da vida, Doudna se concentrou em decifrar essa estrutura. Se você é um detetive, as pistas mais básicas de um mistério biológico surgem ao descobrir como os contornos de determinada molécula configuram seu modo de interagir com outras moléculas. No caso de Doudna, isso significava estudar a estrutura do RNA. Essa análise era um eco daquilo que Rosalind Franklin fez com o DNA, um trabalho que foi usado por James Watson e Francis Crick para descobrir a estrutura de

dupla hélice do DNA em 1953. Watson, aliás, é uma figura complexa que várias vezes entrou e saiu da vida de Doudna.

O conhecimento que Doudna tinha sobre o RNA fez com que um amigo biólogo de Berkeley que estudava o sistema CRISPR, desenvolvido pelas bactérias em sua batalha contra os vírus, lhe telefonasse. O CRISPR fora descoberto graças à curiosidade de caçadores de micro-organismos fascinados por organismos estranhos em lugares esquisitos. Assim como muitas descobertas da ciência básica, essa também acabou tendo aplicações práticas. Algumas eram bastante banais, como proteger bactérias em culturas de iogurtes. Mas, em 2012, Doudna e outros cientistas descobriram um uso mais importante: transformar o CRISPR em uma ferramenta de edição de genes humanos.

Hoje, o CRISPR vem sendo usado para tratar anemia falciforme, cânceres e cegueira, além de criar novos métodos para diagnosticar doenças. E em 2020, Doudna e suas equipes começaram a explorar como ele poderia detectar e destruir o coronavírus. “O CRISPR evoluiu em culturas de bactérias que travam uma longa guerra contra os vírus”, explica Doudna. “Nós, humanos, não temos tempo para esperar que nossas células evoluam a ponto de criar uma resistência natural a esses vírus, por isso temos de ser engenhosos. Não faz todo o sentido que uma das ferramentas seja esse sistema imunológico antigo das bactérias chamado de CRISPR? A natureza é linda assim.” Ah, guarde esta frase: a natureza é linda assim. Este é um dos temas deste livro.

\* \* \*

Existem outras superestrelas no mundo da edição genética. A maioria

merece ser foco de biografias ou, quem sabe, até de filmes (em poucas palavras: uma mistura de *Uma mente brilhante* com *Parque dos Dinossauros*). Esses outros personagens desempenham papéis importantes na história narrada neste livro, já que a ciência é um esporte coletivo. Mas, ao mesmo tempo, há o impacto que um indivíduo persistente, curioso, teimoso e bastante competitivo pode ter no jogo. Com um sorriso que por vezes (mas nem sempre) disfarça a timidez de seu olhar, Jennifer Doudna acabou se revelando uma grande protagonista. Ela é instintivamente colaborativa, como todo cientista deve ser, mas, além disso, possui a veia competitiva presente que a maioria dos grandes inovadores tem. Capaz de manter suas emoções cuidadosamente sob controle, de modo geral, seu status de estrela não afeta seu comportamento.

A história de sua vida — como pesquisadora, cientista de laboratório, líder de equipes e pensadora de políticas públicas — conecta a história do CRISPR a acontecimentos históricos mais amplos, incluído o papel das mulheres na ciência. Assim como Leonardo da Vinci, o trabalho de Doudna também exemplifica como a chave para a inovação é conectar a curiosidade em relação à ciência básica e o trabalho prático de inventar ferramentas aplicáveis na vida real: levar as descobertas dos laboratórios para dentro de casa.

Ao contar sua história, espero mostrar como a ciência funciona. O que acontece em um laboratório? Até que ponto as descobertas dependem de gênio individual e em que medida o trabalho em equipe se torna mais decisivo? A competição por prêmios e patentes mina o espírito colaborativo?

E o mais importante: quero mostrar a importância da ciência *básica*, ou seja, de pesquisas movidas pela curiosidade, e não voltadas exclusivamente para a aplicação. Essas pesquisas diante das maravilhas

da natureza plantam sementes, às vezes de maneiras imprevisíveis, para inovações posteriores.<sup>3</sup> Pesquisas sobre a física dos estados de superfície levaram ao transistor e ao microchip. Foi assim também que estudos sobre o impressionante método que as bactérias usam para repelir os vírus acabou levando a uma ferramenta de edição de genes e a técnicas que podemos usar em nossa luta contra os vírus.

Este é um livro sobre uma história repleta de questões importantíssimas, desde as origens da vida até o futuro da espécie humana. E ela começa com uma aluna de sexto ano que adorava procurar “não-me-toques” e outros fenômenos fascinantes em meio às rochas vulcânicas do Havaí, que um dia chegou em casa e encontrou em cima da cama uma história de detetive sobre as pessoas que descobriram aquilo que, segundo elas mesmas — com um pouquinho de exagero —, era “o segredo da vida”.

## PARTE UM

# As origens da vida

E plantou o Senhor Deus um jardim no Éden, na direção do Oriente, e pôs nele o homem que havia formado. Do solo fez o Senhor Deus brotar toda sorte de árvores agradáveis à vista e boas para alimento; e também a árvore da vida no meio do jardim e a árvore do conhecimento do bem e do mal.

Gênesis 2:8,9



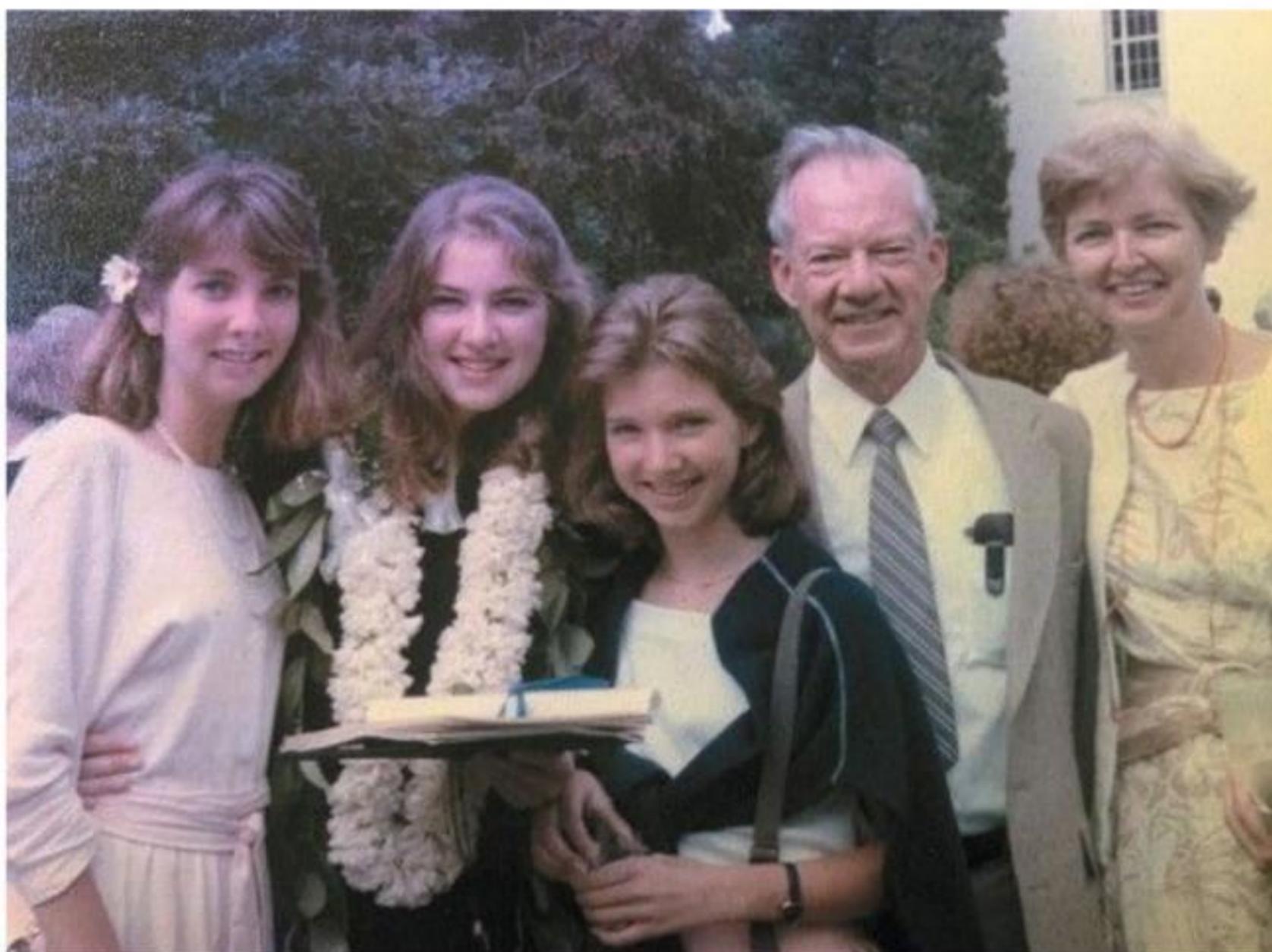
Crédito: cortesia de Jennifer Doudna

Jennifer em Hilo



Crédito: Leah Wyzykowski

Don Hemmes



Crédito: cortesia de Jennifer Doudna

Ellen, Jennifer, Sarah, Martin, e Dorothy Doudna

## CAPÍTULO I

# Hilo

### *HAOLE*

Caso tivesse crescido em qualquer outra parte dos Estados Unidos, Jennifer Doudna poderia se sentir uma criança normal. No entanto, em Hilo, uma cidade antiga em uma região pontilhada de vulcões na grande ilha do Havaí, conhecida mais por suas florestas do que por suas praias, o fato de ser loura, magra e de olhos azuis fez com que ela se sentisse, como diria mais tarde, “uma aberração”. Ela era alvo de provocações das outras crianças, especialmente dos meninos, porque, ao contrário deles, tinha pelos nos braços. Chamavam-na de “*haole*”, que, embora não seja tão ruim quanto possa parecer, é um termo usado pejorativamente no Havaí para identificar não nativos. Isso criou nela uma fina capa de timidez sob sua índole agradável e encantadora.<sup>1</sup>

Uma história que se tornou parte do folclore da família envolvia uma das bisavós de Jennifer, membro de uma família de três irmãos e três irmãs. Como os pais não tinham condições de bancar os estudos de todos, decidiram mandar as três meninas para a escola. Uma se tornou professora em Montana e manteve um diário que foi repassado de geração em geração. O diário estava cheio de histórias de perseverança, luta, trabalho na loja da família e outros esforços de se viver na fronteira. “Ela era mal-humorada, teimosa e uma pioneira por natureza”, disse Sarah, a irmã de Jennifer que é hoje a guardiã do

diário.

Jennifer também vem de uma família com três irmãs, mas sem irmãos. Sendo a mais velha, recebia muita atenção do pai, Martin Doudna, que às vezes se referia às filhas como “Jennifer e as meninas”. Ele trabalhava como autor de discursos do Departamento de Defesa em Washington, D.C., quando Jennifer nasceu, em 19 de fevereiro de 1964. Como desejava se tornar professor de literatura americana, mudou-se para Ann Arbor com a esposa, uma professora universitária chamada Dorothy, e se matriculou na Universidade do Michigan.

Quando terminou o doutorado, Martin se inscreveu para cinquenta vagas de trabalho e recebeu apenas uma proposta, da Universidade do Havaí, em Hilo. Sendo assim, fez um empréstimo de 900 dólares do fundo de aposentadoria da esposa e se mudou com a família para lá em agosto de 1971, quando Jennifer tinha sete anos de idade.

\* \* \*

Muitas pessoas criativas — e já biografei muitas, como Leonardo da Vinci, Albert Einstein, Henry Kissinger e Steve Jobs — cresceram sentindo-se um pouco deslocadas em seu ambiente. É o caso de Doudna, uma jovem loira em meio aos polinésios de Hilo. “Eu ficava muito, muito sozinha e isolada na escola”, recorda ela. Na terceira série, sentia-se tão excluída que chegou a desenvolver problemas alimentares. “Tive todo tipo de problema alimentar, que mais tarde perceberia ter relação com o estresse. As crianças me provocavam todo dia.” Sendo assim, Jennifer se refugiou nos livros e desenvolveu uma camada defensiva. “Me pergunto se crescer naquele ambiente me tornou uma pessoa mais forte.”

Ao longo da carreira, ela lutaria contra crises de estresse, muitas

vezes ocultas por uma aparência de alegria deliberada. Sua essência, porém, era teimosa e resiliente. “Existe uma parte dentro de mim que eles jamais vão tocar”, dizia para si mesma na época. Assim como muitos outros excluídos, Jennifer desenvolveu uma ampla curiosidade sobre o papel dos seres humanos na criação. “Minha experiência formativa foi tentar entender quem eu era no mundo e como poderia me encaixar nele de alguma maneira.”<sup>2</sup>

Felizmente, essa sensação de alienação não criou raízes muito profundas. A vida escolar melhorou e as lembranças da infância começaram a cicatrizar. Só ressurgiriam nas raras ocasiões em que alguma coisa — um truque aplicado na hora de conseguir uma patente, um colega de trabalho homem agindo de modo dissimulado ou enganador — arranhava sua pele fundo o bastante.

## DESABROCHANDO

As coisas começaram a melhorar na metade do terceiro ano, quando a família se mudou do centro de Hilo para um então novo conjunto habitacional de casas pré-fabricadas, localizado em uma encosta arborizada nos flancos do vulcão Mauna Loa. Ela passou de uma escola grande, com sessenta alunos por turma, para outra, menor, com apenas vinte crianças na turma dela. Estavam estudando história americana, um assunto que fazia com que ela se sentisse mais conectada. “Foi o momento da virada”, lembraria ela. Doudna se saiu tão bem que, ao chegar à quinta série, o professor de matemática e ciências insistiu para que ela pulasse o ano e os pais dela a transferiram para o sexta série.

Foi quando Jennifer conheceu sua amiga mais próxima, uma amizade que manteria por toda a vida. Lisa Hinkley (hoje Lisa

Twigg-Smith) era de uma clássica família miscigenada havaiana, com ancestrais escoceses, dinamarqueses, chineses e polinésios. Era, portanto, alguém que sabia como lidar com as provocações. “Quando alguém me chamava de *haole* de m..., eu me encolhia”, relembra Doudna. “Mas quando alguém xingava Lisa, ela se virava, olhava o menino bem nos olhos e respondia à altura. Eu decidi que queria ser assim.” Certo dia, na sala de aula, perguntaram aos alunos o que queriam ser quando crescessem. Lisa respondeu: paraquedista. “Achei aquilo o máximo. Eu jamais imaginaria responder daquele jeito. Lisa era muito corajosa de um jeito que eu não era, e decidi que tentaria ser também.”

Doudna e Hinkley passavam as tardes pedalando e fazendo caminhadas pelos campos de cana-de-açúcar. A natureza era exuberante e diversa: musgos e cogumelos, pêssegos e palmeiras-do-açúcar. Elas encontraram campinas cheias de pedras vulcânicas cobertas de samambaias. Nas cavernas de lava vivia uma espécie de aranha sem olhos. Jennifer se perguntava: como aquilo tinha acontecido? Também lhe intrigava uma videira espinhenta chamada *bilabila* — ou “não-me-toque”, porque suas folhas, parecidas com as da samambaia, se fechavam ao passar dos dedos. “Eu me perguntava o que fazia as folhas reagirem daquele modo?”<sup>3</sup>

Todos os dias testemunhamos as maravilhas da natureza, seja uma planta que se move, seja um pôr do sol que com seus raios rosados colore um céu azul profundo. A chave para a verdadeira curiosidade é parar para pensar nas causas. O que torna um céu azul ou um pôr do sol cor-de-rosa ou faz com que uma folha de não-me-toque se encolha?

Doudna logo encontrou alguém que podia ajudar a responder a essas perguntas. Seus pais eram amigos de um professor de biologia

chamado Don Hemmes, e todos iam juntos fazer caminhadas em meio à natureza. “Fazíamos excursões ao vale do Waipio e a outros lugares da Grande Ilha para procurar cogumelos, que eram meu interesse científico”, relembra Hemmes. Depois de fotografar os fungos, ele consultava seus livros de referência e mostrava a Doudna como identificá-los. Ele também coletava conchas na praia, e depois contava com a ajuda dela para categorizá-las — e assim poderiam tentar descobrir como haviam evoluído.

O pai de Doudna comprou um cavalo para ela, um alazão batizado Mokihana, em homenagem a uma árvore havaiana com um fruto perfumado. Ela também entrou para o time de futebol, jogando como volante, uma posição difícil de preencher por exigir alguém com pernas longas e muita energia para correr. “É uma boa analogia para a abordagem que tive com o meu trabalho. Eu procurava oportunidades de ocupar um nicho em que não houvesse muitas outras pessoas com o mesmo conjunto de habilidades.”

Matemática era a matéria preferida de Doudna porque resolver problemas lembrava o trabalho de um detetive. No ensino médio, foi aluna de Marlene Hapai, uma professora de biologia alegre e entusiasmada, perita em transmitir aos alunos a ideia de como é boa a alegria das descobertas. “Ela nos ensinou que a ciência tem tudo a ver com o processo de descobrir como as coisas funcionam”, relembra Doudna.

Embora tenha começado a se sair bem, Jennifer não tinha grandes expectativas em sua pequena escola na periferia de Hilo. “Eu tinha a impressão de que os professores não esperavam grande coisa de mim”, disse. Teve, contudo, uma resposta imunológica interessante: a ausência de desafios fez com que se sentisse à vontade para se arriscar mais. “Decidi que precisava ir atrás das coisas. Não ter nada a perder

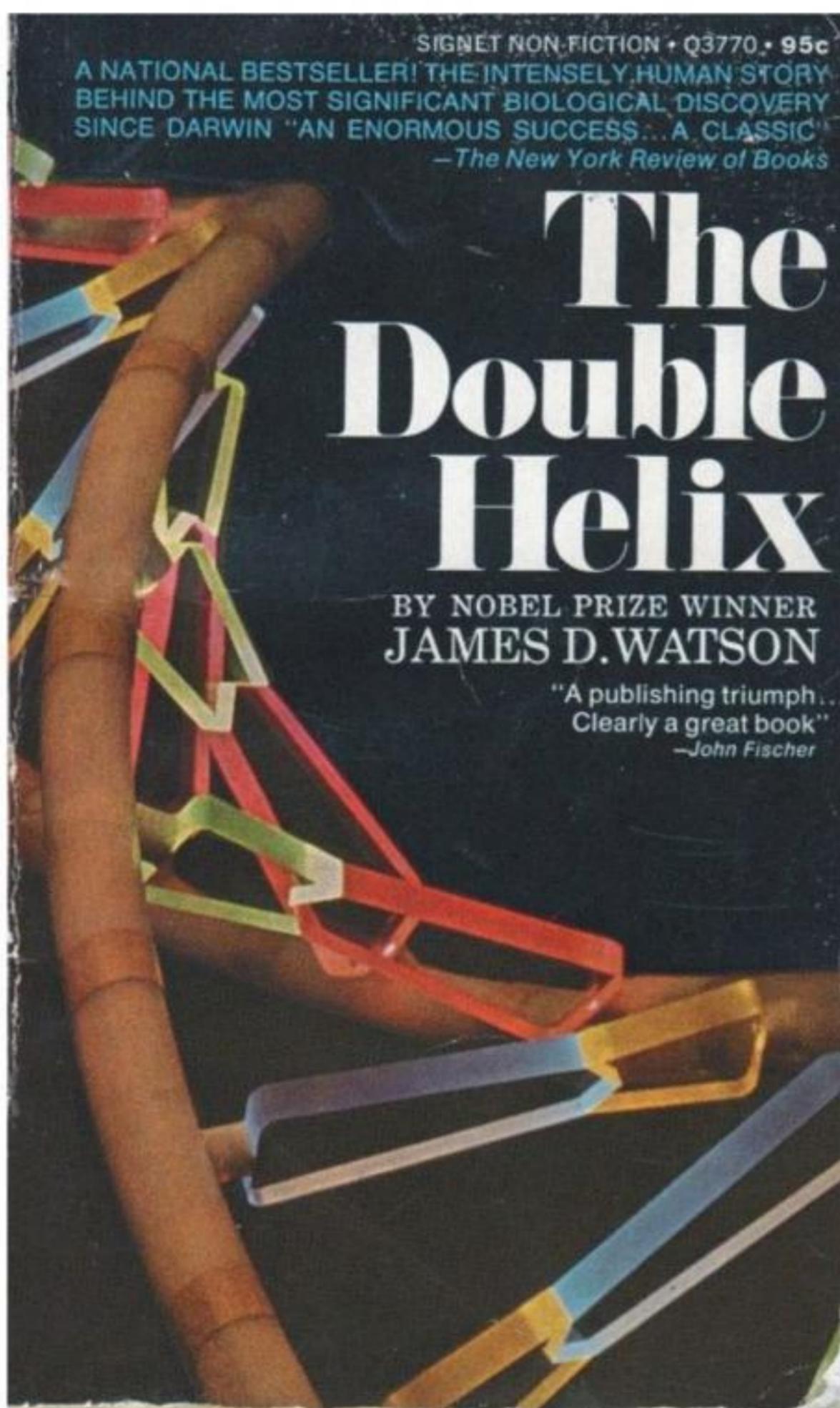
me deixava mais disposta a arriscar, algo que fiz mais tarde como cientista ao escolher meus projetos.”

O pai era quem a incentivava. Ele via a filha mais velha como sua alma gêmea na família, a intelectual fadada a ingressar em uma faculdade e a seguir carreira acadêmica. “Sempre tive a impressão de que eu era o filho que ele queria ter tido. Ele me tratava um pouco diferente de como tratava minhas irmãs.”

### *A DUPLA HÉLICE*, DE JAMES WATSON

O pai de Doudna era um leitor voraz. Todo sábado ele pegava uma pilha de livros na biblioteca local e lia todos antes do fim de semana seguinte. Seus autores favoritos eram Emerson e Thoreau, mas à medida que Jennifer crescia Martin passou a tomar consciência de que a maior parte dos livros que indicava para os alunos era escrita por homens. Por isso acrescentou Doris Lessing, Anne Tyler e Joan Didion à ementa.

Era comum que ele levasse um livro para Jennifer, ou da biblioteca ou de um sebo local. E foi assim que um dia, quando estava na sexta série, um exemplar de segunda mão de *A dupla hélice*, de James Watson, surgiu em cima de sua cama quando ela voltou da escola.



Jennifer deixou o livro de lado, achando que era uma história de detetive. Quando finalmente começou a ler algumas semanas depois, em uma tarde chuvosa de sábado, descobriu que, em certo sentido, estava certa. Percorrendo rapidamente as páginas, a menina ficou encantada por aquele drama investigativo extremamente pessoal, cheio de personagens retratados de maneira vívida, que falava sobre ambição

e competição na busca por uma das verdades intrínsecas da natureza. “Quando terminei de ler, meu pai conversou comigo a respeito do livro. Ele gostava da história e especialmente do lado pessoal dela, do fator humano envolvido naquele tipo de pesquisa.”

No livro, Watson contava (de maneira um pouco exageradamente dramática) como aos 24 anos, quando era um pretensioso aluno de biologia no Meio-oeste americano, foi parar na Universidade de Cambridge, na Inglaterra, trabalhou com o bioquímico Francis Crick e ganhou a corrida para descobrir a estrutura do DNA em 1953. Escrito com o discurso chamativo e cheio de intrigas de um americano impertinente que dominou a arte inglesa de se autodepreciar e contar vantagem ao mesmo tempo, o livro contrabandeia uma boa dose de ciência para dentro de uma narrativa cheia de fofocas. *A dupla hélice* fala sobre as fraquezas de professores famosos e os prazeres do flerte, de tênis, de experimentos de laboratório e de chá da tarde.

Depois da persona do ingênuo sortudo que criou para si mesmo, a segunda personagem mais interessante de Watson é Rosalind Franklin, uma bióloga estrutural e cristalógrafa cujos dados ele usou sem permissão. Com o sexismo casual dos anos 1950, Watson se refere de modo condescendente a ela como “Rosy”, um nome que Rosalind jamais usou, e tira sarro de sua aparência austera e sua personalidade reservada. Ao mesmo tempo, ele é generoso ao demonstrar respeito pelo domínio de Rosalind sobre as ciências complexas e a bela arte de usar difração de raios X para descobrir estruturas moleculares.

“Acho que me dei conta de que ela era tratada com certa condescendência, mas o que mais me impressionou foi ver que uma mulher podia ser uma grande cientista”, diz Doudna. “Pode parecer meio maluco. Acho que eu já tinha ouvido falar em Marie Curie, mas

foi lendo aquele livro que pensei nisso pela primeira vez, e abriu meus olhos. Mulheres podiam ser cientistas.”<sup>4</sup>

O livro também levou Doudna a perceber algo a respeito da natureza que era ao mesmo tempo lógico e espantoso. Havia mecanismos biológicos regendo os seres vivos, que incluíam os prodigiosos fenômenos que chamavam sua atenção quando caminhava pela floresta tropical. Esses mecanismos eram resultado do comportamento das células e das moléculas químicas contidas nelas. “Tendo sido criada no Havaí, sempre gostei de procurar coisas interessantes na natureza com meu pai, como a não-me-toque. O livro me fez perceber que também era possível procurar as razões para a natureza funcionar como funciona.”

A carreira de Jennifer seria moldada pelo insight no centro de *A dupla hélice*: a forma e a estrutura de uma molécula química determinam o papel biológico que ela pode desempenhar. Trata-se de uma revelação extraordinária para quem se interessa pelos segredos fundamentais da vida. É assim que a química — o estudo de como os átomos se unem para criar moléculas — torna-se biologia.

Em um sentido mais amplo, sua carreira também seria moldada pela percepção de que estava certa ao ver *A dupla hélice* em cima da cama e pensar que se tratava de uma história de detetive. “Sempre adorei histórias de mistério”, diria anos depois. “Talvez isso explique meu fascínio pela ciência, que é a tentativa da humanidade de compreender o mais duradouro mistério que conhecemos: a origem e a função do mundo natural e nosso lugar nele.”<sup>5</sup>

Embora sua escola não incentivasse meninas a se tornar cientistas, Jennifer decidiu que era isso que queria ser. Movida por uma paixão por compreender como a natureza funciona e um desejo competitivo de transformar descobertas em invenções, ela ajudaria a fazer aquilo

que, mais tarde, James Watson — com sua grandiosidade típica disfarçada por um pretenso véu de humildade — descreveria como o mais importante avanço na biologia desde a dupla hélice.



Crédito: George Richmond / Wikimedia / domínio público

Darwin



Crédito: Wikimedia / domínio público

Mendel

*image  
not  
available*

que isso significaria que qualquer nova característica benéfica seria diluída com o passar das gerações em vez de ser repassada intacta.

Darwin tinha em sua biblioteca particular um exemplar de um periódico científico obscuro, no qual havia um artigo de 1866 com a resposta. Mas, assim como a maior parte dos cientistas da época, Darwin nunca chegou a ler esse texto.

## MENDEL

O autor desse artigo era Gregor Mendel, um monge baixinho e roliço filho de pais falantes de alemão, agricultores na Morávia, na época parte do Império Austríaco. Mendel se saía melhor tagarelando no jardim da abadia em Brno do que como pároco, pois falava mal o tcheco e era tímido demais para ser um bom pastor. Decidiu então ser matemático e professor de ciências. Infelizmente, fracassou inúmeras vezes nos exames qualificatórios, mesmo depois de ingressar na Universidade de Viena. O desempenho de Mendel em um exame de biologia e ciências naturais foi especialmente ruim.<sup>4</sup>

Tendo pouco mais a fazer depois de seu fracasso final em ser aprovado nos exames de 1856, Mendel se retirou para o jardim da abadia com o propósito de cultivar ervilhas, um interesse que se transformara em obsessão. Antes, estivera obcecado com a criação de raças puras. Suas plantas tinham sete características que se apresentavam em duas variações: sementes amarelas ou verdes, flores brancas ou violeta, sementes lisas ou enrugadas, e assim por diante. Por meio de cuidadosa seleção, obteve plantas de linhagem pura, por exemplo, que tivessem apenas flores violeta ou apenas sementes enrugadas.

Quando retornou aos experimentos em 1856, tentou algo novo:

*image  
not  
available*

## CAPÍTULO 3

# DNA

Inicialmente, a comunidade científica presumiu que os genes fossem repassados de geração em geração por proteínas — porque, afinal, elas fazem a maioria das tarefas importantes nos organismos. No entanto, os cientistas acabaram descobrindo que são outras substâncias comuns nas células vivas, os ácidos nucleicos, que transportam a hereditariedade. Essas moléculas são compostas de um açúcar, fosfatos e uma dentre quatro possibilidades das chamadas bases que se interligam em cadeias. Elas têm duas variedades: ácido ribonucleico (RNA, na sigla em inglês) e uma molécula semelhante à qual falta um átomo de oxigênio, chamada, portanto, de ácido desoxirribonucleico (DNA, na sigla em inglês). De um ponto de vista evolucionário, tanto o mais simples coronavírus quanto o ser humano mais complexo são simplesmente pacotes de proteína que contêm e buscam replicar esse material genético codificado pelos ácidos nucleicos.

A descoberta que apontou para o DNA como o repositório da informação genética foi feita em 1944 pelo bioquímico Oswald Avery e seus colegas na Universidade Rockefeller em Nova York. Eles extraíram DNA de uma cepa de bactérias, misturaram com outra cepa e demonstraram que o DNA transmitia transformações hereditárias.

O passo seguinte para resolver o mistério da vida foi descobrir como o DNA fazia isso. Para tanto, foi necessário decifrar a pista fundamental para todos os mistérios da natureza. Determinar a estrutura exata do DNA — como todos os átomos se encaixam uns

*image  
not  
available*

estudante de pós-graduação no Laboratório Cavendish da Universidade de Cambridge, que era dirigido pelo pioneiro da cristalografia, sir William Bragg, que mais de trinta anos antes tinha se tornado o que ainda é: a pessoa mais jovem a ganhar um prêmio Nobel em ciências.<sup>3</sup> Ele e seu pai, com quem dividiu o prêmio, descobriram a lei matemática básica de como os cristais difratam raios X.

No Laboratório Cavendish, formou-se um dos vínculos mais poderosos entre dois cientistas de todos os tempos: Watson e Francis Crick. Um bioquímico teórico que havia combatido na Segunda Guerra Mundial, Crick chegara à maturidade dos 36 anos sem conquistar o doutorado. No entanto, confiava o bastante em seus instintos e sentia desdém suficiente pela etiqueta de Cambridge para corrigir pensamentos pouco consistentes de seus colegas e depois sair contando vantagem sobre como sua intervenção foi importante. Como Watson afirma de maneira memorável em sua frase de abertura de *A dupla hélice*: “Jamais vi Francis Crick sendo modesto.” Isso também serviria para Watson, e eles admiravam a falta de modéstia um do outro mais do que seus colegas o faziam. “Uma arrogância juvenil, um modo implacável e uma impaciência com pensamento pouco consistente eram coisas naturais para nós dois”, lembraria Crick.

Crick compartilhava a crença de Watson de que a descoberta da estrutura do DNA forneceria a chave para os mistérios da hereditariedade. Logo, os dois estavam almoçando juntos, comendo uma típica torta de carne inglesa e conversando sem parar no Eagle, um pub surrado perto dos laboratórios. Crick tinha uma risada barulhenta e uma voz tonitruante, que distraíam sir Lawrence Bragg — e isso fez com que os dois fossem isolados em uma sala de tijolos claros.

*image  
not  
available*

uma professora exasperada.

Ela insistia que suas imagens do DNA não demonstravam que a molécula fosse helicoidal. Sobre isso, no fim das contas, ela estava errada. As duas outras objeções, porém, estavam corretas: os eixos serpenteantes tinham de estar do lado de fora, não de dentro, e o modelo proposto não continha água suficiente. “Nesse ponto veio à tona o fato constrangedor de que eu podia estar errado quanto à quantidade de água que havia nas amostras de DNA de Rosy”, observou Watson de maneira seca. Wilkins, que momentaneamente se aliou a Franklin, disse que, se eles partissem imediatamente para a estação, seria possível pegar o trem das 15h40 para Londres — e foi o que fizeram.

Watson e Crick não só estavam constrangidos, como também foram colocados de castigo. Foram informados de que sir Lawrence Bragg, o diretor do laboratório, determinou que os dois parassem de trabalhar com DNA e deixassem esse assunto para Maurice Wilkins e Rosalind Franklin. Os componentes improvisados da maquete deles foram empacotados e mandados para a King's College.

\* \* \*

Para piorar a consternação de Watson, chegou a notícia de que Linus Pauling estava vindo da Cal Tech para fazer uma palestra na Inglaterra, o que provavelmente mexeria com sua veia competitiva e aceleraria a tentativa dele de decifrar a estrutura do DNA. Felizmente, o Departamento de Estado americano interveio. Por causa do ambiente estranho criado pelo medo do comunismo e pelo macartismo, Pauling foi barrado no aeroporto de Nova York e teve seu passaporte confiscado por emitir opiniões pacifistas o suficiente

*image  
not  
available*



Crédito: Universal History Archive / Universal Images Group / Getty Images

Rosalind Franklin

*image  
not  
available*

mínimo, duas ligações de hidrogênio.” Ele teve sorte de trabalhar em um laboratório de cientistas com diferentes especialidades — um deles, um químico quântico, confirmou que a adenina atrairia a timina e que a guanina atrairia a citosina.

Essa estrutura tinha uma consequência empolgante: ao se separarem, as duas cadeias poderiam se replicar de forma perfeita, porque qualquer metade de um degrau atrairia seu parceiro natural. Em outras palavras, essa estrutura de DNA permitiria que a molécula se replicasse e passasse adiante a informação codificada em suas sequências.

Watson desceu até a oficina do laboratório para apressar a produção dos quatro tipos de base para o modelo. A essa altura, os operadores das máquinas estavam contagiados pela empolgação dele e terminaram de soldar as brilhantes placas de metal em poucas horas. Com todas as partes em mãos, Watson só precisou de uma hora para arranjá-las de maneira que os átomos se comportassem de modo compatível com os dados de raios X e as leis das ligações químicas.

Na frase memorável e apenas ligeiramente hiperbólica em *A dupla hélice*, “Francis voou para o Eagle com o propósito de contar a todo mundo que pudesse ouvir que tínhamos descoberto o segredo da vida”. A solução era bela demais para não ser verdadeira. A estrutura era perfeita para a função da molécula. Ela podia transportar um código capaz de se replicar.

\* \* \*

Watson e Crick terminaram seu artigo no último fim de semana de março de 1953. Eram apenas 975 palavras, datilografadas pela irmã de Watson, que foi convencida a participar com o argumento de que “ela

*image  
not  
available*

uma história de competição e colaboração, de deixar que os dados dançassem com a teoria e de estar em uma corrida contra laboratórios rivais. Tudo isso a empolgava quando garota, e continuaria a empolgar por toda a sua carreira.<sup>1</sup>

No ensino médio, Doudna teve a chance de realizar os experimentos padrão de biologia envolvendo DNA — um deles envolvia quebrar células de esperma de salmão e agitar seu conteúdo gosmento com um bastão de vidro. Ela foi inspirada por uma professora de química cheia de energia e por uma mulher que fez uma palestra sobre os motivos bioquímicos para que as células se tornassem cancerosas. “Aquilo reforçou minha descoberta de que mulheres podiam ser cientistas”, lembra ela.

Havia um fio que começou a ligar suas curiosidades infantis sobre as aranhas sem olhos nas cavernas de lava, a não-me-toque que se encolhia quando tocada e as células humanas que se tornavam cancerosas: tudo aquilo estava conectado à história de detetive sobre a dupla hélice.

Ela decidiu que queria estudar química na faculdade, mas, como muitas cientistas mulheres da época, enfrentou resistência. Quando chegou a hora de falar com seu orientador vocacional, um japonês mais velho e bem tradicional, ela se sentou na sala sem janelas ocupada por ele e explicou qual era seu objetivo na faculdade. Ele começou a grunhir. “Não, não, não.” Ela parou e olhou para ele. “Garotas não fazem ciência”, explicou o orientador. Ele a desestimulou até mesmo de fazer o exame de química da College Board, insinuando que ela sequer sabia do que se tratava. “Você sabe mesmo o que é isso, para que serve esse teste?”

“Fiquei magoada”, lembraria Doudna, mas aquilo também aumentou sua determinação. “Sim! Eu vou fazer isso”, disse a si

*image  
not  
available*

“Eu tenho que alertar”, disse Panasenko a ela, “que existe um técnico que está tentando cultivar essas bactérias no meu laboratório faz seis meses e não conseguiu nada”. Doudna começou tentando cultivar as bactérias em grandes assadeiras, em vez de usar as costumeiras placas de Petri. Certa noite, ela colocou os preparados na incubadora. “No dia seguinte, cheguei e, quando removi a lâmina da assadeira onde não havia nutrientes, fiquei espantada de ver aquelas estruturas lindas!” Elas pareciam pequenas bolas de futebol americano. Ela conseguiu o que outros não tinham conseguido. “Foi um momento incrível, e me fez pensar que eu podia fazer ciência.”

Os experimentos renderam resultados suficientes para que Panasenko conseguisse publicar um artigo no *Journal of Bacteriology*. Doudna foi citada como um dos quatro membros do laboratório “cujas observações preliminares deram contribuições significativas para este projeto”. Foi a primeira vez que o nome dela apareceu em um periódico científico.<sup>6</sup>

## HARVARD

Quando chegou a hora da pós-graduação, ela não pensou em Harvard, embora fosse a melhor aluna em química física. Mas o pai dela fez pressão para que ela se candidatasse. “Deixa disso, pai”, pediu ela, “eu nunca vou ser aprovada”. Ao ouvir isso, ele respondeu: “Verdade, você nunca vai ser aprovada se não se inscrever.” Ela foi aprovada — e Harvard ainda ofereceu uma bolsa generosa.

Ela passou parte do verão viajando pela Europa com o dinheiro que economizou de seu programa de trabalho/estudo. Quando voltou, em julho de 1985, foi direto para Harvard começar a trabalhar em um laboratório antes do início das aulas. Como outras universidades,

*image  
not  
available*

## O genoma humano

JAMES E RUFUS WATSON

Em 1986, enquanto Doudna estava trabalhando no laboratório de Jack Szostak, um imenso projeto de colaboração internacional de cientistas estava tomando forma.<sup>1</sup> Seu nome era Projeto Genoma Humano e seu objetivo era descobrir a sequência de todos os pares de bases de DNA (seriam mais de três bilhões) e mapear todos os genes que esses pares de bases codificam (seriam perto de 24 mil).

Uma das muitas raízes do Projeto Genoma Humano envolvia o herói de infância de Doudna, James Watson, e seu filho Rufus, que sofre de esquizofrenia. O provocativo autor de *A dupla hélice* na época era diretor do Cold Spring Harbor Laboratory, que abrigava pesquisa biomédica e seminários em um campus de 450 mil metros quadrados no litoral norte de Long Island, em Nova York.

Fundado em 1890, o laboratório tem um histórico de pesquisas importantes. Foi lá que na década de 1940 Salvador Luria e Max Delbrück coordenaram um grupo de estudos sobre fagos que incluiu o jovem Watson. Mas o lugar também era assombrado por fantasmas mais controversos. Entre 1904 e 1939, sob a direção de Charles Davenport, o local serviu como centro de eugenia e produziu estudos os quais afirmavam que diferentes raças e grupos étnicos apresentavam diferenças genéticas em características como inteligência e criminalidade, o que, segundo Davenport, devia ser levado em conta

*image  
not  
available*

Depois de mais alguns encontros privados, Clinton recebeu os dois em uma cerimônia na Casa Branca para anunciar os resultados iniciais do Projeto Genoma Humano e o acordo para compartilhamento de crédito. James Watson celebrou a decisão. “Os acontecimentos das últimas semanas demonstraram que os que trabalham pelo bem público não ficam necessariamente atrás dos que são motivados por ganhos pessoais”, comentou.

Eu era editor da *Time* na época, e nós estávamos trabalhando com Venter fazia semanas para ter acesso exclusivo à história dele e colocá-lo na capa. Ele era um personagem atraente para a capa, porque tinha usado o dinheiro da Celera para se transformar em um chamativo dono de iate, um surfista competitivo e um anfitrião de festas. Na semana em que estávamos fechando a reportagem, recebi um telefonema inesperado do vice-presidente, Al Gore. Ele me forçou — de maneira muito insistente e convincente — a colocar Francis Collins na capa junto. Venter resistiu. Ele tinha sido forçado a compartilhar o crédito com Collins em uma entrevista coletiva, mas não queria dividir também a capa da *Time* com ele. No entanto acabou concordando, mas na sessão de fotos não conseguia evitar de tirar sarro de Collins por não conseguir acompanhar a velocidade do sequenciamento da Celera. Collins sorriu e não disse nada.<sup>6</sup>

“Hoje estamos aprendendo o idioma em que Deus criou a vida”, disse o presidente Clinton na cerimônia da Casa Branca com a presença de Venter, Collins e James Watson. O anúncio conquistou a imaginação do público. O *New York Times* deu uma manchete de primeira página que dizia: “Cientistas decifram código genético da vida humana.” A reportagem, escrita pelo renomado jornalista Nicholas Wade, especializado em biologia, começava dizendo: “Em uma conquista que representa um pináculo do autoconhecimento

*image  
not  
available*

segmento do DNA que codifica um gene é transcrito em um fragmento de RNA, que então viaja para a região de manufatura da célula. Ali esse “RNA mensageiro” facilita a montagem da sequência adequada de aminoácidos para que se produza uma proteína específica.

As proteínas são de diversos tipos. Proteínas fibrosas, por exemplo, formam estruturas como ossos, tecidos, músculos, cabelo, chifres, unhas, tendões, tecido conjuntivo e células da pele. Outro tipo são as proteínas membranares, que transmitem sinais dentro das células. E, acima de tudo, existe o tipo mais fascinante de proteínas: as enzimas. Elas servem como catalisadores — iniciam, aceleram e modulam as reações químicas em todos os seres vivos. Quase toda ação que acontece em uma célula precisa ser catalisada por uma enzima. Preste atenção nelas. Elas serão as coadjuvantes do RNA e suas parceiras de dança neste livro.

Francis Crick, um dos descobridores da estrutura do DNA, cinco anos depois, bolou um nome para esse processo de informação genética que passa do DNA para o RNA para a construção de proteínas. Ele o chamou de “dogma central” da biologia. Mais tarde, admitiu que “dogma”, cujo significado implica uma fé imutável e inquestionável, era uma escolha ruim.<sup>1</sup> Mas a palavra “central” era adequada. Mesmo com as mudanças do dogma, o processo permaneceu central para a biologia.

## RIBOZIMAS

Uma primeira modificação no dogma central ocorreu quando Thomas Cech e Sidney Altman, de maneira independente, descobriram que as proteínas não eram as únicas moléculas na célula que podiam atuar

*image  
not  
available*

um dos princípios que orientaram o trabalho dela.<sup>5</sup>

Existem algumas perguntas realmente importantes que nossa mente mortal talvez jamais seja capaz de responder: Como o universo começou? Por que existe algo em vez de nada? O que é a consciência? Talvez outras perguntas possam ser respondidas até o fim deste século: O universo é determinístico? Existe uma teoria unificada de tudo? Nós temos livre-arbítrio? De todas as perguntas realmente grandes, a que estamos mais perto de responder é como a vida começou.

O dogma central da biologia exige a presença do DNA, do RNA e de proteínas. Como é improvável que esses três elementos tenham surgido exatamente ao mesmo tempo de algum caldo primordial, uma hipótese surgiu no início da década de 1960, formulada de maneira independente pelo onipresente Francis Crick e por outros cientistas: deve ter havido um sistema precursor mais simples. A hipótese de Crick era de que, no início da história da Terra, o RNA conseguia se replicar. Isso levanta a questão de onde veio o primeiro RNA. Alguns especulam que do espaço. Contudo, a resposta mais simples pode ser que a Terra em seus estágios iniciais contivesse os elementos químicos constitutivos do RNA, e que não foi necessário nada além da mistura aleatória para que eles se juntassem. No ano em que Doudna entrou para o laboratório de Szostak, o bioquímico Walter Gilbert batizou essa hipótese de “o mundo do RNA”.<sup>6</sup>

\* \* \*

Uma qualidade essencial dos seres vivos é possuir um método para criar mais organismos parecidos consigo: ou seja, poderem se reproduzir. Portanto, caso você quisesse defender o argumento de que

*image  
not  
available*

um genoma. Doudna parou, mas era tímida demais para se apresentar. “Era como se eu estivesse na presença de uma deusa”, lembra ela. “Ali estava aquela mulher tão famosa e tão influente agindo de maneira tão pouco presunçosa e andando até seu laboratório enquanto pensava no próximo experimento. Ela era o que eu queria ser.”

Doudna permaneceria em contato com James Watson, participando de muitos eventos organizados por ele em Cold Spring Harbor. Ele também fez algumas visitas a Berkeley. Ao longo dos anos, ele se tornaria uma personagem cada vez mais controversa em função de seus pronunciamentos confusos sobre diferenças genéticas raciais. Doudna não deixava que o comportamento dele diminuísse o respeito dela por suas realizações científicas. “Quando nos víamos, ele dizia coisas que achava serem provocantes”, lembra ela com uma rápida risada defensiva. “Era o jeito dele. Sabe como é.” Apesar de seus frequentes comentários públicos sobre a aparência de mulheres, começando com Rosalind Franklin em *A dupla hélice*, ele podia ser um bom mentor para mulheres. “Ele incentivou demais uma amiga minha muito próxima que estava no pós-doutorado”, diz Doudna. “Isso influenciou minha opinião sobre ele.”

*image  
not  
available*

perguntou se podia visitar o laboratório dele. Para surpresa dela, ele respondeu rápido, telefonando um dia quando ela estava trabalhando no laboratório de Jack Szostak. “Ei, Tom Cech no telefone pra você”, disse o colega que atendeu ao telefone. Os colegas de laboratório olharam cheios de curiosidade para ele, mas ela deu de ombros. Cech avisou que a receberia quando estivesse em Boulder.

Eles se encontraram em um sábado. Cech tinha levado a filhinha de dois anos para o laboratório e ficou brincando com ela nos joelhos enquanto conversava com Doudna, que estava encantada tanto com a mente dele quanto com seus instintos paternos. O encontro foi um exemplo da mescla de competição e companheirismo que é a marca da pesquisa científica (e de muitas outras atividades). “Acho que Tom aceitou falar comigo porque o laboratório de Szostak era um potencial concorrente e por acreditar que também podíamos aprender um com o outro”, diz ela. “E talvez ele achasse que era um modo de conseguir informações sobre o que o nosso laboratório estava fazendo.”

Depois de terminar sua tese no laboratório de Szostak e obter o doutorado em Harvard em 1989, ela decidiu fazer o pós-doutorado com Cech. “Percebi que, se eu realmente queria decifrar a estrutura das moléculas de RNA, o mais inteligente era ir para o melhor laboratório de bioquímica que estudava RNA”, comenta ela. “Quem melhor do que Tom Cech? Esse era o laboratório que havia descoberto os íntrons autorremovedores.”

## TOM GRIFFIN

Havia mais uma razão que levava Doudna a decidir fazer o pós-doutorado em Boulder. Em janeiro de 1988, ela se casou com um aluno da faculdade de medicina de Harvard chamado Tom Griffin,

*image  
not  
available*

laboratório de Cech, segurando uma caneca de café. Doudna mencionou que tinha conseguido bons cristais da molécula de RNA que estava estudando, que se quebravam rápido demais ao ser expostos aos raios X.

Steitz comentou que em seu laboratório em Yale vinha testando uma nova técnica para resfriamento criogênico de cristais. Eles mergulhavam cristais em nitrogênio líquido para que o material congelasse muito rapidamente. Isso ajudava a preservar a estrutura dos cristais mesmo quando expostos aos raios X. Ele providenciou para que Doudna voasse a Yale e passasse um tempo com os pesquisadores de seu laboratório, que eram os pioneiros da técnica. Funcionava com perfeição. “Àquela altura, sabíamos que tínhamos cristais organizados o suficiente para uma hora sermos capazes de decifrar a estrutura”, diz ela.

## YALE

A visita dela ao laboratório de Steitz em Yale, onde técnicas e equipamentos inovadores, como resfriadores criogênicos, eram comprados, ajudou a convencê-la a aceitar um cargo como professora lá no outono de 1993, com possibilidade de promoção a titular. Não chegou a surpreender que Jamie Cate quisesse ir com ela. Ela entrou em contato com as autoridades de Yale e ajudou na transferência dele para lá como aluno de pós-graduação no laboratório dela. “Eles exigiram que ele refizesse os exames de seleção”, observa ela, “e você já deve imaginar que ele passou com notas extraordinárias”.

Com o uso de técnicas de super-resfriamento, Doudna e Cate conseguiram criar cristais que suportavam bem a difração por raios X. Mas o avanço deles era bloqueado por aquilo que na cristalografia é

*image  
not  
available*

os deuses, voou sobre nós”.<sup>3</sup>

“Foi só depois de sua morte que percebi como ele influenciou minha decisão de me tornar cientista”, confessa Doudna. Entre os muitos legados que ele deixou para ela estava um amor pelas humanidades e pelo modo como elas se cruzavam com as ciências. A necessidade dessa intersecção se tornava cada vez mais clara à medida que a pesquisa se encaminhava para domínios em que marcos morais eram tão necessários quanto mapas de densidade de elétrons. “Acho que meu pai teria adorado entender o CRISPR”, reflete Doudna. “Ele era um humanista, um professor de humanidades, que também adorava ciências. Quando falo sobre os efeitos do CRISPR na nossa sociedade, dá para ouvir a voz do meu pai na minha cabeça.”

## TRIUNFO

A morte do pai de Doudna coincidiu com o primeiro grande êxito científico dela. Ela e Cate, junto com os colegas de laboratório, conseguiram determinar a localização de cada átomo de uma molécula autorremovedora de RNA. Especificamente, eles demonstraram como a estrutura de uma região fundamental da molécula permitia que o RNA compactasse as hélices para criar sua estrutura tridimensional. Um grupo de íons metálicos naquela região formava um núcleo em torno do qual a estrutura se revolia. Assim como a estrutura de dupla hélice do DNA revelou como ele era capaz de armazenar e transmitir informações genéticas, a estrutura descoberta por Doudna e sua equipe explicou como o RNA poderia ser uma enzima e era capaz de se dividir, se autorremover e se replicar.<sup>4</sup>

Quando o artigo deles foi publicado, Yale mandou um texto para a imprensa que chamou a atenção de uma emissora de televisão local de

*image  
not  
available*

## CAPÍTULO 8

# Berkeley

### INDO PARA O OESTE

No artigo que Doudna e seus colegas escreveram sobre sua descoberta da estrutura do RNA, publicado na *Science* em setembro de 1996, o nome dela está listado por último, o que significa que ela foi a principal investigadora que coordenou o laboratório. O nome de Jamie Cate aparece em primeiro lugar, porque ele fez os experimentos mais importantes.<sup>1</sup> Àquela altura, eles eram mais do que cientistas parceiros. Estavam envolvidos romanticamente. Depois que o divórcio dela ficou pronto, eles se casaram no verão de 2000, no Melaka Beach Hotel, do outro lado da grande ilha do Havaí. Dois anos depois, eles tiveram seu único filho, Andrew.

Cate havia então se tornado professor-assistente no MIT, e por isso eles viviam entre New Haven e Cambridge. De trem, são menos de três horas, mas era cansativo, e eles decidiram ver se conseguiam trabalhar na mesma cidade.<sup>2</sup>

Yale se esforçou para manter Doudna, e a promoveu para a cátedra Henry Ford II como professora de biofísica molecular e bioquímica. Para resolver aquilo que é conhecido na academia como “problema dos dois corpos”, a universidade também ofereceu a Cate uma vaga no corpo docente. No entanto, Tom Steitz, o biólogo estrutural que lhes mostrara as técnicas do criocongelamento, estava lá fazendo o mesmo tipo de trabalho que Cate queria fazer, e ele achou que isso limitaria

*image  
not  
available*

perturbar os RNA-mensageiros.

O RNA de interferência foi descoberto na década de 1990, em parte por pesquisadores que estavam tentando tornar as petúnias mais roxas mexendo com os genes de cor da flor. Mas o processo acabou suprimindo a expressão de alguns dos genes, levando a petúnias manchadas e salpicadas. Craig Mello e Andrew Fire cunharam o termo RNA de interferência em um artigo escrito em 1998, e mais tarde receberam o prêmio Nobel quando descobriram como o fenômeno funciona em nematoides, vermes de tamanho diminuto.<sup>3</sup>

\* \* \*

O RNA de interferência opera por meio de uma enzima conhecida como “Dicer”. A enzima corta um longo trecho de RNA em fragmentos pequenos. Esses fragmentos podem então embarcar em uma missão de busca e destruição: eles procuram uma molécula de RNA-mensageiro que tenha letras equivalentes, depois usam uma enzima semelhante a uma tesoura para cortá-lo. A informação genética transportada por aquele RNA-mensageiro é silenciada.

Doudna começou a trabalhar para descobrir a estrutura molecular da Dicer. Como tinha feito no caso dos íntrons auto-organizadores do RNA, ela usou cristalografia de raios X para mapear seus contornos, na esperança de que isso revelasse seu funcionamento. Até então, os pesquisadores não sabiam como a Dicer era capaz de cortar o RNA formando exatamente a sequência de letras que silenciaria aquele gene. Ao estudar a estrutura da Dicer, Doudna demonstrou que ela agia como uma tesoura com uma braçadeira em uma das pontas e uma machadinha na outra, usada para cortar o segmento exatamente no tamanho certo.

*image  
not  
available*



Crédito: cortesia de BBVA Foundation

Francisco Mojica

*image  
not  
available*

assim como as bactérias, são organismos unicelulares desprovidos de núcleo. A arquea que ele estudava cresce em lagos cuja concentração de sal é dez vezes maior do que a do oceano. Mojica sequenciou regiões que imaginava que poderiam explicar o amor daquele organismo pelo sal quando identificou catorze sequências idênticas de DNA a intervalos regulares. Pareciam palíndromos, o que significa que podiam ser lidas, igualmente, da esquerda para a direita e vice-versa, com o mesmo sentido.<sup>2</sup>

Sua primeira reação foi achar que tinha errado o sequenciamento. “Achei que era um erro, porque era difícil fazer sequenciamentos na época”, explica ele com uma risada amistosa. Mas em 1992, quando os dados continuaram indicando repetições idênticas a espaços regulares, Mojica começou a se perguntar se mais alguém teria encontrado algo semelhante. O Google ainda não existia, muito menos indexadores on-line, então Mojica buscou manualmente citações da palavra “repetição” em um catálogo da *Current Contents*, um índice impresso de artigos acadêmicos. Como estamos falando de um acontecimento do século passado, tempo em que havia pouquíssimas publicações on-line, Mojica, sempre que se interessava por um período, precisava ir até a biblioteca. Em dado momento, acabou esbarrando com o artigo de Ishino.

A bactéria *E. coli* que Ishino estudou é um organismo muito diferente da arquea de Mojica. Era surpreendente, portanto, que ambas contivessem essas sequências repetidas e regiões espaçadoras. O fato convenceu Mojica de que o fenômeno devia ter algum propósito biológico importante. Em um artigo publicado em 1995, ele e o orientador de sua tese apelidaram o fenômeno de “repetições enfileiradas” (TREPs, na sigla em inglês) e imaginaram, equivocadamente, que aquilo devia ter algo a ver com a replicação

celular.<sup>3</sup>

Depois de dois curtos períodos de pós-doutorado, um em Salt Lake City e outro em Oxford, em 1997, Mojica retornou à Universidade de Alicante, localizada a poucos quilômetros de sua cidade natal, e montou um grupo de pesquisa para estudar essas misteriosas sequências repetidas. “Me disseram para abandonar essa obsessão com as repetições, que fenômenos desse tipo são muito comuns nos organismos e o meu provavelmente não tinha nada de especial”, lembra ele.

Mas Mojica sabia que bactérias e arqueas contam com uma quantidade pequena de material genético e não podem, portanto, se dar ao luxo de desperdiçá-lo com sequências que não tenham função importante. Assim, ele continuou tentando descobrir o propósito daqueles *clusters* de repetições. Quem sabe ajudassem a moldar a estrutura do DNA ou formassem *loops* aos quais as proteínas pudessem se ligar. As duas especulações estavam erradas.

## O NOME CRISPR

Àquela altura os pesquisadores já haviam descoberto sequências repetidas como essas em vinte espécies diferentes de bactérias e arqueas, e muitos nomes haviam sido dados para o fenômeno. Mojica não gostava daquele que o orientador de sua dissertação havia lhe imposto, repetições em tandem (TREPs). As sequências tinham espaços entre elas, não estavam enfileiradas. Inicialmente, ele rebatizou o fenômeno de “repetições curtas com espaçamento regular”, ou SRSR, na sigla em inglês, que, embora fosse mais descritivo, era um nome difícil de memorizar com seu acrônimo impronunciável.

Mojica vinha se correspondendo com Ruud Jansen, da

*image  
not  
available*

novas ameaças. Quando novos vírus surgiam, as bactérias sobreviventes eram capazes de incorporar parte do DNA do vírus e assim criar, em sua descendência, uma imunidade adquirida. Mojica se lembra de ter ficado tão emocionado ao perceber isso que chegou a ficar com os olhos marejados.<sup>8</sup> A perfeição da natureza às vezes provoca esse tipo de reação.

Era uma descoberta impressionante e sofisticada, que teria enorme repercussão. Mas Mojica enfrentou uma dificuldade absurda para conseguir publicá-la. Submeteu à *Nature*, em outubro de 2003, um artigo intitulado “Repetições procarióticas estão envolvidas em um sistema imunológico”. Em outras palavras, o texto dizia que os sistemas CRISPR eram um meio pelo qual as bactérias adquiriam imunidade contra os vírus. Os editores nem sequer enviaram o artigo para revisão. Equivocados, alegaram que o artigo não continha grande novidade em relação aos textos anteriores sobre o tema. Disseram também, e quanto a isso tinham certamente razão, que Mojica não tinha apresentado experimentos laboratoriais que demonstrassem o funcionamento do sistema CRISPR.

O artigo de Mojica seria rejeitado por mais duas publicações até finalmente ser publicado no *Journal of Molecular Evolution*, que não tinha o mesmo prestígio, mas o tornou acessível para a revisão de pares. Mesmo nesse periódico, Mojica precisou correr atrás dos editores, que pouco se manifestavam. “Eu ligava e tentava falar com eles quase toda semana. Toda semana era péssimo, um pesadelo, porque eu sabia que havíamos descoberto uma coisa realmente grande. E sabia que em algum momento mais alguém descobriria a mesma coisa. Eu não conseguia fazer os editores entenderem quanto aquilo era importante.”<sup>9</sup> Os editores, que receberam o artigo em fevereiro de 2004, só tomaram uma decisão em outubro e o artigo só foi de fato

*image  
not  
available*

## Café do Movimento pela Liberdade de Expressão

JILLIAN BANFIELD

No início de 2006, pouco depois de ter publicado seu primeiro artigo sobre Dicer, Doudna estava em seu escritório em Berkeley quando recebeu a ligação de uma professora também de Berkeley de quem tinha ouvido falar, embora não a conhecesse pessoalmente: Jillian Banfield, uma microbiologista que, assim como Mojica, estava interessada em organismos minúsculos que viviam em ambientes extremos. A australiana sociável de sorriso irônico e natureza colaborativa estudava bactérias que sua equipe encontrara em um lago extremamente salgado na Austrália, em um gêiser quente em Utah e em um pântano salgado que recebia rejeitos extremamente ácidos de uma mina de cobre na Califórnia.<sup>1</sup>

Quando sequenciou o DNA de sua bactéria, Banfield encontrou vários exemplos de CRISPRs. Ela foi uma das que presumiram que o sistema funcionava por meio do RNA de interferência. “Procurei alguém em Berkeley que estivesse trabalhando com RNA guia único, e quando fiz uma busca no Google seu nome apareceu”, disse ela a Doudna. As duas combinaram de se encontrar para um chá.

Doudna nunca tinha ouvido falar em CRISPR. Na verdade, achou que Banfield tivesse dito “crisper”. Depois da conversa, fez uma busca rápida na internet e encontrou poucos artigos sobre o tema. Quando

*image  
not  
available*

Montana, praticou atletismo, esquiou, treinou luta livre e jogou futebol americano no ensino médio.

Na Universidade Estadual de Montana, graduou-se em biologia, mas passou pouco tempo no laboratório do departamento. Em vez disso, Wiedenheft gostava de ir a uma área perto de Yellowstone, que considerava um laboratório natural, e coletar micro-organismos que podem sobreviver em fontes naturais de água ácida e fervente. “Eu achava muito impressionante poder ir a Yellowstone e coletar amostras de organismos de uma fonte de água quente e ácida, levar aquilo em uma garrafa térmica para cultivar nas fontes quentes artificiais que criávamos no laboratório e depois analisar as amostras no microscópio. Adorava olhar pelas lentes e ver uma coisa que ninguém tinha visto antes. Aquilo mudou o modo como eu imaginava a vida.”



Crédito: Mark Young

Blake Wiedenheft em Kamchatka, Rússia

*image  
not  
available*

orientando muito de perto”, disse Doudna. “Gosto de contratar pessoas que tenham ideias próprias e queiram trabalhar sob minha orientação e como parte de uma equipe, mas sem esperar orientações no dia a dia.” Doudna marcou um encontro com Jinek na ocasião de uma visita a Heidelberg para uma conferência, depois o instigou a ir a Berkeley conversar com os membros do laboratório. Achava importante que a equipe se sentisse à vontade com cada novo contratado.

O trabalho inicial de Jinek no laboratório de Doudna se concentrava no funcionamento do RNA de interferência. Pesquisadores haviam descrito o processo pela análise de células vivas, mas Jinek sabia que a explicação completa exigia recriar o processo por inteiro em um tubo de ensaio. Os experimentos *in vitro* permitiram que ele isolasse as enzimas essenciais para interferir na expressão de um gene. Ele também conseguiu determinar a estrutura em cristal de uma enzima específica, demonstrando como ela é capaz de recortar o RNA mensageiro.<sup>10</sup>

\* \* \*

Com históricos e personalidades muito diferentes, Jinek e Wiedenheft tornaram-se partículas complementares. O cristalógrafo queria mais experiência trabalhando com células vivas e o microbiologista queria aprender cristalografia. Eles gostaram de cara um do outro. Wiedenheft tinha um senso de humor muito mais acentuado do que Jinek, tão contagioso que Jinek logo foi infectado. Em uma viagem junto com os demais colegas ao Laboratório Nacional Argonne, perto de Chicago, trabalharam no imenso edifício circular que abriga a Fonte Avançada de Fótons, uma poderosa máquina de raios X, tão

*image  
not  
available*



Crédito: Marc Hall / NC State (cortesia de Rodolphe Barrangou)

Rodolphe Barrangou



Crédito: Franklin Institute / reprodução YouTube

Philippe Horvath

## Os fabricantes de iogurte

Historiadores da ciência e da tecnologia, eu inclusive, muitas vezes escrevem sobre aquilo que é chamado de “modelo linear de inovação”. Essa ideia foi propagada por Vannevar Bush, que coordenou a área de engenharia do MIT, foi um dos fundadores da Raytheon e durante a Segunda Guerra Mundial chefiou o Escritório de Pesquisa e Desenvolvimento Científico dos Estados Unidos, supervisionando a invenção do radar e da bomba atômica. Em um relatório de 1945, “Ciência, a fronteira sem fim”, Bush afirmou que a ciência básica movida pela curiosidade é a semente de novas tecnologias e inovações. “Novos produtos e processos não surgem em seu estado final”, escreveu. “Eles têm fundações em princípios e conceitos novos que, por sua vez, são meticulosamente desenvolvidos por meio de pesquisa nos domínios mais puros da ciência. A pesquisa básica é a precursora do progresso tecnológico.”<sup>1</sup> Com base nesse relatório, o presidente Harry Truman criou a Fundação Nacional de Ciências, um órgão que provê financiamentos para pesquisa básica, principalmente em universidades.

Existe certa verdade no modelo linear. A pesquisa básica sobre teoria quântica e física dos estados de superfície em materiais semicondutores levou ao desenvolvimento do transistor e do microchip. Mas não foi assim tão simples nem tão linear. O transistor foi desenvolvido na Bell Labs, a organização de pesquisa da companhia americana de Telefone e Telégrafos. A empresa tinha em

seus quadros muitos pesquisadores de ciência básica e teóricos, como William Shockley, Walter Brattain e John Bardeen. Até Albert Einstein passou por lá. Mas essas pessoas também se misturavam com engenheiros e os funcionários que subiam nos postes para amplificar um sinal telefônico. Também havia executivos de desenvolvimento de negócios que corriam atrás de tecnologias que viabilizassem ligações de longa distância transcontinentais. Todos esses agentes trocavam informações e instigavam uns aos outros.

A princípio, a história do CRISPR parece se encaixar no modelo linear. Cientistas de pesquisa básica como Francisco Mojica tentaram compreender algo estranho na natureza por mera curiosidade, e suas iniciativas foram sementes para tecnologias aplicadas, como a edição de genes e ferramentas de combate a vírus. No entanto, assim como no caso do transistor, o que se deu não foi uma progressão linear de mão única. Houve, em vez disso, uma dança contínua de cientistas da área de pesquisa básica, inventores, inovadores e empresários.

A ciência pode ser a mãe da inovação. Mas, como Matt Ridley ressalta em seu livro *Como funciona a inovação*, às vezes trata-se de uma via de mão dupla. “Acontece igualmente de a inovação ser a mãe da ciência: desenvolvem-se técnicas e processos que funcionam, mas sua compreensão só surge depois”, explica ele. “Os motores a vapor levaram à compreensão da termodinâmica, e não o contrário. O voo motorizado precedeu quase toda a aerodinâmica.”<sup>2</sup>

A pitoresca história do CRISPR é outro grande exemplo dessa simbiose entre ciência básica e ciência aplicada. E isso tem a ver com iogurte.

BARRANGOU E HORVATH

Enquanto Doudna e sua equipe começavam a trabalhar com o CRISPR, dois jovens cientistas de alimentos de continentes diferentes também o estudavam. Seu objetivo era aprimorar os métodos de fabricação de iogurte e queijo. Rodolphe Barrangou, na Carolina do Norte, e Philippe Horvath, na França, trabalhavam para a Danisco, uma fabricante de ingredientes dinamarquesa que produz culturas-mãe, iniciando e controlando a fermentação de laticínios.

Culturas-mãe para iogurtes e queijos são feitas a partir de bactérias, e a maior ameaça a esse mercado global de 40 bilhões de dólares são os vírus. A Danisco estava, portanto, disposta a gastar uma boa quantia em pesquisa para descobrir meios de defesa bacteriológica. A empresa tinha um ativo valioso: um registro histórico das sequências de DNA das bactérias que havia usado ao longo dos anos. E foi assim que Barrangou e Horvath, que tinham ouvido falar pela primeira vez da pesquisa de Mojica com o CRISPR em uma conferência, entraram na dança entre a ciência básica, a ciência aplicada e o mercado.

\* \* \*

Barrangou nasceu em Paris, o que lhe deu entusiasmo pela comida. Também adorava ciência, e na faculdade decidiu combinar essas paixões. Barrangou é a única pessoa que já conheci que se mudou da França para a Carolina do Norte com o propósito de aprender mais sobre comida. O francês se matriculou na Universidade Estadual da Carolina do Norte, em Raleigh, e concluiu o mestrado em ciência das conservas e do chucrute. Em seguida, concluiu o doutorado na mesma instituição, casou-se com uma cientista especializada em alimentação que conheceu por lá e seguiram juntos para Madison, no Wisconsin, quando ela foi chamada para trabalhar no frigorífico Oscar Mayer.

Madison também abriga uma unidade da Danisco que anualmente produz centenas de megatoneladas de culturas de bactérias para produtos lácteos fermentados, incluído o iogurte. Barrangou foi contratado como diretor de pesquisa em 2005.<sup>3</sup>

Anos antes, ele tinha feito amizade com outro cientista francês da área de alimentação, Philippe Horvath, que trabalhava como pesquisador no laboratório da Danisco em Dangé-Saint-Romain, uma cidade na região central da França. Horvath desenvolvia ferramentas para identificar os vírus que atacavam diferentes cepas de bactérias, e os dois deram início a uma parceria de longa distância para pesquisar o CRISPR.

Falavam por telefone de duas a três vezes por dia, em francês, enquanto traçavam seus planos. O método deles era usar a biologia computacional para estudar as sequências CRISPR de bactérias no vasto banco de dados da Danisco, começando com a *Streptococcus thermophilus*, a bactéria que é a grande operária das culturas da indústria de laticínios. Eles comparavam as sequências CRISPR dessas bactérias com o DNA dos vírus que as atacavam. A beleza da coleção histórica da Danisco era contar com registros de cepas de todos os anos desde o início da década de 1980, o que lhes permitiu observar mudanças ocorridas ao longo do tempo.

Os dois perceberam que bactérias coletadas após um grande ataque de vírus tinham novas regiões espaçadoras com sequências daqueles vírus, indicando tinham sido adquiridas para repelir futuros ataques. Como a imunidade passava a ser parte do DNA da bactéria, todas as suas futuras gerações continham a informação. Depois de uma comparação feita em maio de 2005, os pesquisadores perceberam que tinham conseguido. “Havia uma identidade perfeita entre o CRISPR da cepa de bactérias e a sequência dos vírus que sabíamos que as

atacavam”, lembra Barrangou. “Foi nosso momento eureka.”<sup>4</sup> Era uma confirmação importante da tese de Mojica e Koonin.

E então a dupla realizou algo muito útil. Os dois demonstraram ser capazes de desenvolver essa imunidade ao inventar e acrescentar suas próprias regiões espaçadoras. A unidade de pesquisa na França não tinha permissão para realizar engenharia genética, por isso Barrangou fez essa parte dos experimentos em Wisconsin. “Demonstrei que quando acrescentamos sequências do vírus X na região do CRISPR, a bactéria desenvolve imunidade ao vírus X”, explica ele.<sup>5</sup> Além disso, Barrangou e Horvath provaram que as Cas eram decisivas no que diz respeito à aquisição de novas regiões espaçadoras e para a proteção contra ataques dos vírus. “O que fiz foi suprimir dois genes Cas”, explica Barrangou. “Isso não era fácil de fazer doze anos atrás. Um deles foi a Cas9, e demonstramos que ao suprimi-la a bactéria perde a resistência.”

As descobertas foram usadas em agosto de 2005 para registrar uma das primeiras patentes concedidas a sistemas CRISPR-Cas. Naquele ano a Danisco começou a usar CRISPR para vacinar suas cepas de bactérias.

Barrangou e Horvath escreveram um artigo para a revista *Science*, publicado em março de 2007. “Foi um grande momento”, diz Barrangou. “Ali estávamos nós, funcionários de uma empresa dinamarquesa desconhecida, enviando um manuscrito sobre um sistema não muito conhecido em um organismo para o qual nenhum cientista dava a menor bola. Conseguir que o artigo fosse revisado já foi algo incrível. E fomos aceitos!”<sup>6</sup>

## OS ENCONTROS DO CRISPR

O artigo ajudou a elevar o interesse pelo CRISPR a um novo patamar. Jillian Banfield, a bióloga de Berkeley que havia recrutado Doudna durante uma conversa no Café do Movimento pela Liberdade de Expressão, imediatamente ligou para Barrangou. Decidiram fazer aquilo que os pioneiros de campos em ascensão frequentemente fazem: uma conferência anual. A primeira edição, organizada por Barrangou e Banfield, aconteceu em julho de 2008 no Stanley Hall, de Berkeley, onde ficava o laboratório de Doudna. Só 35 pessoas participaram, entre elas Francisco Mojica, diretamente da Espanha para dar uma palestra.

Parcerias de longa distância funcionam bem no campo das ciências — e especialmente na área do CRISPR, como demonstraram Barrangou e Horvath. Mas a proximidade física pode ter efeitos ainda mais poderosos; ideias se consolidam quando as pessoas tomam chá em lugares como o Café do Movimento pela Liberdade de Expressão. “Sem aquelas conferências, o campo não teria avançado na mesma velocidade nem seria tão colaborativo”, disse Barrangou. “A camaradagem jamais teria existido.”

As regras da conferência, formuladas inicialmente por Banfield, eram permissivas. As pessoas podiam conversar informalmente a respeito de dados ainda não publicados e os demais participantes não tirariam vantagem disso. Uma das primeiras conquistas foi a padronização do jargão e dos nomes, incluída a adoção de uma designação comum para as proteínas associadas ao CRISPR. Sylvain Moreau, uma das participantes das primeiras conferências, chamava o encontro de julho de “nossa festa de Natal científica”.<sup>7</sup>

SONTHEIMER E MARRAFFINI

O ano da conferência inaugural produziu grandes avanços. Luciano Marraffini e seu orientador, Erik Sontheimer, da Universidade Northwestern, em Chicago, demonstraram que o alvo do sistema CRISPR era o DNA. Em outras palavras, o CRISPR não funcionava por RNA de interferência, como era consenso geral na época em que Banfield abordou Doudna. O sistema CRISPR tinha como alvo, na verdade, o DNA do vírus invasor.<sup>8</sup>

A consequência disso era surpreendente. Como Marraffini e Sontheimer perceberam, se o sistema CRISPR objetivava o DNA dos vírus, era possível transformá-lo em uma ferramenta de edição genética. Essa descoberta seminal despertou um novo nível de interesse pelo CRISPR ao redor do mundo. “Isso levou à ideia de que o CRISPR podia ser fundamentalmente transformador”, explica Sontheimer. “Se ele visa ao DNA e é capaz de cortá-lo, poderia, talvez, consertar a causa de um problema genético.”<sup>9</sup>

Ainda havia muito a ser decifrado antes que isso pudesse acontecer. Marraffini e Sontheimer não sabiam exatamente como a enzima de CRISPR cortava o DNA. Talvez o fizesse de um modo incompatível com a edição genética. Ainda assim, em setembro de 2008 eles entraram com um pedido de patente para o uso do CRISPR como ferramenta de edição genética. O pedido foi rejeitado, e com razão. O palpite de que um dia o CRISPR poderia atuar desse modo estava correto, mas ainda não estava embasado por evidências experimentais. “Não se pode simplesmente patentear uma ideia”, admite Sontheimer. “Na verdade é preciso que você tenha inventado aquilo que reivindica.” A bolsa que solicitaram aos Institutos Nacionais de Saúde (NHI, na sigla em inglês) para estudar a possibilidade de uma ferramenta de edição genética também foi rejeitada. Mesmo assim, os dois entraram para a história como os primeiros a sugerir que os

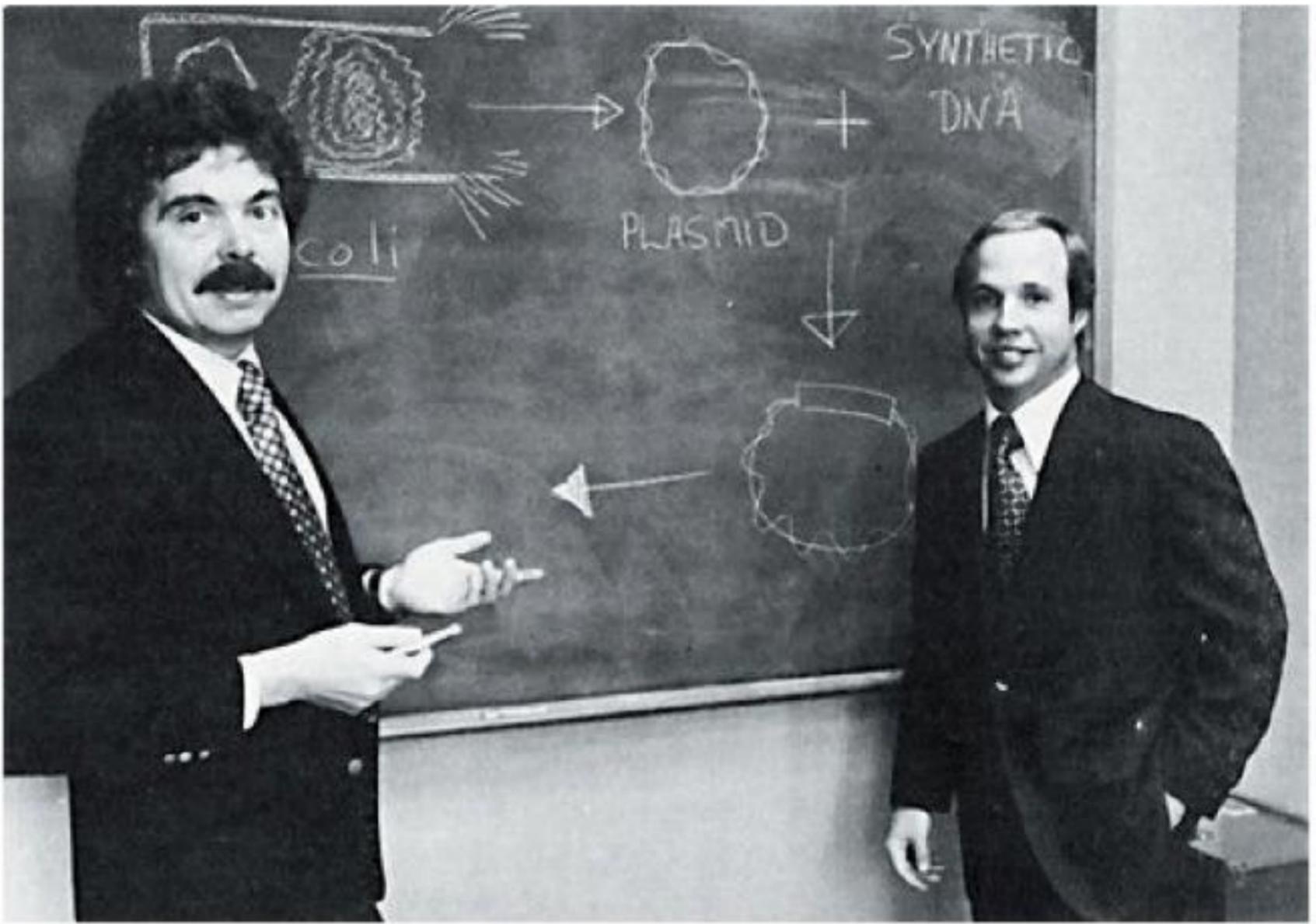
sistemas CRISPR-Cas poderiam ser usados como ferramentas de edição genética.<sup>10</sup>

\* \* \*

Sontheimer e Marraffini tinham estudado o CRISPR em células vivas como as bactérias. Outros biólogos moleculares fizeram o mesmo e publicaram artigos sobre CRISPR naquele ano. Era necessário, no entanto, uma abordagem diferente para determinar os componentes essenciais do sistema: bioquímicos trabalhando com as moléculas *in vitro*. Ao isolar os componentes em um tubo de ensaio, esses pesquisadores poderiam explicar em nível molecular as descobertas feitas por microbiologistas trabalhando *in vivo* e por geneticistas computacionais comparando dados de sequenciamento *in silico*.

“Experimentos *in vivo* nunca fornecem certeza absoluta das causas”, admite Marraffini. “Não dá para olhar o interior de uma célula e ver como as coisas estão funcionando.” Para entender cada componente por completo é preciso retirá-los da célula e colocá-los em um tubo de ensaio, onde é possível controlar com precisão o que é incluído. Essa era a especialidade de Doudna, e era isso que Blake Wiedenheft e Martin Jinek realizavam em seu laboratório. “Lidar com essas questões exigiria que fôssemos além da genética e usássemos uma abordagem mais bioquímica”, escreveria ela algum tempo depois, “uma abordagem que nos permitisse isolar as moléculas e estudar seu comportamento”.<sup>11</sup>

Mas, antes disso, Doudna vivenciaria uma estranha virada em sua carreira.



Crédito: cortesia de Genetech

Herbert Boyer e Robert A. Swanson