

**EDIÇÃO GENÉTICA HUMANA POR MEIO DA TÉCNICA CRISPR-CAS9:
APONTAMENTOS E REFLEXÕES A PARTIR DA BIOÉTICA E DO BIODIREITO*****HUMAN GENETIC EDITING THROUGH THE CRISPR-CAS9 TECHNIQUE:
NOTES AND REFLECTIONS FROM BIOETHICS AND BIOLAW******EDICIÓN GENÉTICA HUMANA MEDIANTE LA TÉCNICA CRISPR-CAS9:
NOTAS Y REFLEXIONES DESDE LA BIOÉTICA Y EL BIODERECHO****

*Barbara Carollo de Almeida Winter¹
Murilo Mariano Vilaça²*

Submetido em: 11 out. 2021

Aceito em: 31 out. 2021

RESUMO: Com o advento da revolução genética e biotecnológica, tentativas de manipular o genoma humano vêm sendo testadas. Uma das principais técnicas atualmente é a conhecida como CRISPR-Cas9. Eficaz, simples, precisa e de baixo custo, a CRISPR-Cas9 supriu rapidamente algumas limitações apresentadas por outras técnicas desenvolvidas anteriormente. Assim sendo, a CRISPR-Cas9 se tornou o novo alvo das pesquisas de engenharia genética. As variadas possibilidades futuras que a CRISPR traz, desde a promessa de cura e prevenção de doenças à promoção do aprimoramento da espécie humana, transformaram-na num instigante tema de pesquisa, bem como de debate bioético. Assim sendo, o presente trabalho tem como objetivo analisar os aspectos normativos em torno do uso da CRISPR-Cas9 na edição genética humana.

PALAVRAS-CHAVE: Edição genética. CRISPR-Cas9. Bioética. Biodireito.

ABSTRACT: With the advent of the genetic and biotech revolution, attempts to manipulate the human genome are being tested. One of the main techniques today is known as CRISPR-Cas9. Effective, simple, accurate and low cost, the CRISPR-Cas9 quickly overcome some limitations presented by other previously developed techniques. Therefore, the CRISPR-Cas9 technique has become the new target for genetic engineering research. The varied future possibilities that CRISPR brings, from the promise of cure and disease prevention to the promotion of the enhancement of the human species, have turned it into an exciting topic for

* Vencedor do Prêmio Juiz Edmundo Cruz de Bioética, edição de 2021, concedido durante o III Congresso Latino-americano e VI Congresso Brasileiro de Bioética e Direito Animal, promovido em outubro de 2021 pelo Instituto Abolicionista Animal em parceria com a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), a Universidade Católica do Salvador (UCSAL) e a Universidade Federal da Bahia (UFBA).

¹ Mestranda em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva pela Fundação Oswaldo Cruz (PPGBIOS/FIOCRUZ). Graduação em Biomedicina pela Universidade Católica de Petrópolis (UCP/RJ). Biomédica.

² Doutor em Filosofia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pesquisador em Saúde Pública Associado da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Docente Permanente do Programa de Pós-graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva (PPGBIOS) da FIOCRUZ. Coordenador do Grupo de Investigações Filosóficas sobre Transumanismo e Biomelhoramento Humano (GIFT-H+). Pesquisador da FAPERJ (JOVEM CIENTISTA DO NOSSO ESTADO).

research as well as for bioethical debate. Therefore, the present work aims to analyze the normative aspects around the use of CRISPR-Cas9 in human genetic editing.

KEYWORDS: Genetic editing. CRISPR-Cas9. Bioethics. Biolaw.

RESUMEN: Con el advenimiento de la revolución genética y biotecnológica, se están probando los intentos de manipular el genoma humano. Una de las principales técnicas en la actualidad se conoce como CRISPR-Cas9. Efectiva, simple, precisa y de bajo costo, la CRISPR-Cas9 superó rápidamente algunas limitaciones presentadas por otras técnicas desarrolladas previamente. Como tal, CRISPR-Cas9 se ha convertido en el nuevo objetivo de la investigación en ingeniería genética. Las variadas posibilidades futuras que ofrece CRISPR, desde la promesa de curación y prevención de enfermedades hasta la promoción del mejoramiento de la especie humana, lo han convertido en un tema apasionante de investigación y de debate bioético. Por tanto, este trabajo tiene como objetivo analizar los aspectos normativos en torno al uso de CRISPR-Cas9 en la edición genética humana.

PALABRAS CLAVE: Edición genética. CRISPR-Cas9. Bioética. Bioderecho.

1. INTRODUÇÃO

Os avanços biotecnológicos têm marcado a humanidade mais profundamente desde meados do século XX. Desde a descoberta da estrutura do DNA, em 1953, por James Watson e Francis Crick, e com o mapeamento do genoma humano a partir da atuação conjunta de diversos pesquisadores do mundo com o Projeto Genoma Humano, entre o final do século XX e início do XXI, a ciência chegou a um novo patamar com o surgimento da biotecnociência, “um neologismo criado para indicar uma relação entre ciência, técnica e vida” (SCHRAMM, 2020, p. 155).

Paralelamente a esses acontecimentos, já se via a união entre a genética e a biologia molecular (LAUXEN; GOLDIM, 2015). Com a estrutura em dupla hélice do DNA estabelecida e com o mapeamento do genoma humano, o desafio agora seria manipular nosso código genético. Uma biotecnologia capaz de modificar o genoma seria um grande avanço para a engenharia genética.

De fato, a revolução biotecnológica que vivenciamos tem prometido diminuir os limites biológicos que o homem tem em sua constituição. A promessa de cura e prevenção de doenças e a promoção de um bem-estar físico e emocional têm despertado o interesse de várias pessoas (VILAÇA; PALMA, 2012). Mas apesar dos avanços nas pesquisas de engenharia genética, foi só em 2012 que a ciência alcançou o patamar desejado com a descoberta da ferramenta CRISPR-Cas9.

Em 1987, Yoshizumi Ishino e colaboradores identificaram um peculiar lócus no genoma da bactéria *Escherichia coli*. Essa região consistia em uma série de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespçadas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), formando o acrônimo CRISPR (PEREIRA *et al.*, 2016). 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 (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014). Fortuitamente, as pesquisadoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier descobriram a funcionalidade do complexo CRISPR-Cas9 e identificaram 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.

Tentativas de manipular o genoma humano, no entanto, já vinham sendo testadas muito antes do advento da CRISPR-Cas9. Denominadas de “tesouras genéticas”, as técnicas ZFNs (*Zinc Fingers Nucleases*) e TALENs (*Transcription Activator-Like Effector Nucleases*) eram verdadeiras promessas científicas, mas suas limitações as tornavam pouco funcionais. Eficaz, simples, precisa e de baixo custo, a CRISPR-Cas9 supriu rapidamente tais limitações, aluindo as “tesouras genéticas” e dando lugar aos “bisturis genéticos” e, aos poucos, o complexo CRISPR-Cas9 se tornou o novo alvo das pesquisas de engenharia genética (HUPFFER; BERWIG, 2020).

As variadas possibilidades futuras que a CRISPR traz, desde a promessa de cura e prevenção de doenças à promoção do aprimoramento da espécie humana, transformaram-na num instigante tema de pesquisa, bem como de debate bioético. De fato, segundo um relatório da revista *Nature*, as publicações científicas sobre a CRISPR têm superado o número de publicações sobre demais tecnologias de edição genética (HEIDARI; SHAW; ELGER, 2015), o que evidencia o grande interesse sobre tais estudos dentro da Academia. Em meio a tantas possibilidades instigantes, entretanto, a manipulação do genoma humano traz riscos desconhecidos e diversas implicações éticas que devem ser analisadas.

Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo analisar os aspectos normativos em torno do uso da CRISPR-Cas9 na edição genética humana. A partir de uma apresentação do seu mecanismo de funcionamento (aspectos técnicos), faremos uma breve análise de algumas das questões bioéticas envolvidas nas aplicações da técnica, especificamente no que diz respeito à possibilidade de edição genética de seres humanos.

2. CRISPR-CAS9: ASPECTOS TÉCNICOS

Antes de adentrar nos aspectos técnicos da CRISPR-Cas9, uma revisão prévia se faz necessária. A ciência caminha por meio de descobertas de diversos pesquisadores ao longo do tempo. A elucidação da estrutura tridimensional do DNA por Watson e Crick foi possível graças a experimentos como o de Erwin Chargaff, que comprovou a equivalência entre as bases nitrogenadas A=T e C=G, e ao experimento de Rosalind Franklin e Maurice Wilkins que identificou a estrutura helicoidal da molécula de DNA a partir dos estudos difração de raios-X (GÓES-FAVOLI, 2017).

James Watson e Francis Crick, em um artigo publicado na revista *Nature*, descreveram seus achados sobre a identificação da estrutura tridimensional do DNA. O DNA é um ácido nucléico formado por duas cadeias polinucleotídicas helicoidais, antiparalelas e complementares. A complementariedade das bases nitrogenadas adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C) se dá a partir da união das bases nitrogenadas purinas e pirimidinas, por ligações do tipo pontes de hidrogênio, formando os pares de bases A=T e G=C (WATSON; CRICK, 1953). A compreensão sobre o pareamento de bases é de fundamental importância no entendimento da técnica CRISPR-Cas9, uma vez que a complementariedade das fitas é o ponto chave da transmissão hereditária às gerações futuras.

Segundo a *Regra de Chargaff*, o número de A é sempre igual ao de T e o número de G é sempre igual ao de C, sendo a soma das purinas igual a das pirimidinas (CHARGAFF, 1950). Uma vez que as fitas do DNA são complementares, é possível que a partir de uma única fita molde (fita-mãe) seja sintetizada uma outra fita complementar a ela (fita-filha). Dessa forma, a duplicação do DNA é possível ao se separar as fitas, cada uma servindo de molde para a síntese de outras. Esse processo é denominado de *replicação semiconservativa*, sendo a informação genética preservada e transmitida às futuras gerações (GÓES-FAVONI, 2017).

Mais tarde, com a descoberta das enzimas de restrição – um tipo de endonuclease capaz de clivar a dupla fita do DNA em locais específicos – novas tecnologias de manipulação gênica foram criadas, como as já mencionadas “tesouras genéticas” ZFN e TALEN e, atualmente, o “bisturi genético” CRISPR-Cas9 (HUPFFER; BERWIG, 2020).

Retomando o conceito do acrônimo CRISPR, temos a seguinte tradução em português, Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas. Isso nada mais é

que uma série de curtas sequências, separadas por espaçadores, e que se repetem regularmente. As repetições são chamadas palindrômicas, uma vez que são idênticas, mesmo quando lidas em sentido invertido (JINEK *et al.*, 2013).

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. Para isso, frente uma infecção, a bactéria incorpora parte do genoma viral em uma extremidade CRISPR – os espaçadores – funcionando como uma memória genética de infecções anteriores (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014) ou, como metaforizado por Wiedenheft, Sternberg e Doudna (2012), o CRISPR se torna um “cartão de vacinação” molecular, armazenando um registro genético de infecções passadas. Para entender como o complexo CRISPR-Cas9 pode ser utilizado na edição genética, contudo, é necessário compreender como o sistema imune bacteriano funciona.

O sistema imunológico das bactérias a partir da CRISPR-Cas9 acontece em 3 estágios: adaptação, transcrição de CRISPR e clivagem do DNA viral. Durante a adaptação, ocorre o reconhecimento do DNA viral e um trecho do mesmo é incorporado a uma extremidade CRISPR como um novo espaçador. No segundo estágio, ocorre a transcrição de CRISPR em um precursor-crRNA (pré-crRNA), processo esse controlado pela sequência líder. No terceiro e último estágio, o crRNA maduro, necessariamente complementar ao DNA invasor, é incorporado ao complexo com a proteína Cas9, servindo de guia para a endonuclease ser direcionada à sequência alvo. Após o reconhecimento, a Cas9 cliva a fita dupla do DNA – em um processo chamado de *double-strand breaks* (DSBs) – e, dessa forma, a bactéria se vê livre da infecção viral (RICHTER; RANDAU; PLAGENS, 2013; STERNBERG *et al.*, 2014).

Diante da clara compreensão do sistema CRISPR-Cas9 como mecanismo de defesa bacteriano, tornou-se possível sugerir o uso do complexo na engenharia genética. Isso porque a Cas9, eficaz enzima de corte da dupla fita, pode ser facilmente programada por moléculas de RNA guia específico (sgRNA) capazes de, por complementaridade de bases, reconhecer sequências específicas de DNA. Diante do conhecimento prévio de um gene ou de uma sequência de interesse é possível, portanto, direcionar cortes no genoma humano, a fim de promover alterações específicas a partir da produção, *in vitro*, do sgRNA e da proteína Cas9 (JINEK *et al.*, 2013).

Finalizando o processo, o reconhecimento e clivagem do DNA são seguidos pelo processo de reparo molecular intrínseco do organismo. Após a quebra da dupla fita, mecanismos de reparo endógenos são acionados, como o reparo dirigido por homologia (HDR,

do inglês *homology-directed repair*) ou por união de extremidade não-homóloga (NHEJ, do inglês *non-homologous end joining*) (RICHTER; RANDAU; PLAGENS, 2013).

A edição genética por meio da CRISPR-Cas9 promove, então, alterações de interesse de forma precisa e eficaz. Em seres humanos, ela pode ser utilizada tanto em células somáticas (células especializadas do organismo), quanto em células germinativas (células precursoras – gametas). No entanto, ainda há limitações e riscos de seu uso *in vivo*, e sua aplicação *in vivo* na linhagem germinativa está completamente proibida pela comunidade científica. Atualmente, a aplicação na linha germinal é permitida apenas em pesquisas científicas *in vitro*, levando-se em consideração o cumprimento da legislação local a respeito (SGANZERLA; PESSINI, 2020; BALTIMORE, *et al.*, 2015).

O advento da CRISPR-Cas9 trouxe, portanto, uma série de inovadoras possibilidades, seja no estudo e compreensão do funcionamento dos genes, seja na esperança de correção de mutações genéticas responsáveis por doenças hereditárias (DOUDNA; CHARPENTIER, 2014). Ter uma biotecnologia com potencial de modificar o genoma da espécie humana, de baixo custo e de fácil manipulação traz à tona, entretanto, questões éticas, morais, sociais, políticas e jurídicas que devem ser debatidas o quanto antes.

3. RISCOS E BENEFÍCIOS DA MANIPULAÇÃO DO GENOMA: INCERTEZAS E PRECAUÇÃO

A simplicidade e facilidade do uso da CRISPR-Cas9 na manipulação genética torna tal técnica atraente aos olhos de pesquisadores de diversos locais do mundo. No entanto, se, por um lado, temos a alta versatilidade, eficácia, especificidade e baixo custo do uso de tal técnica, com a potencial promessa de promover tratamentos inovadores para doenças genéticas, por outro, há desvantagens que devem ser levadas em consideração.

Dentre as desvantagens estão os riscos desconhecidos que uma edição no DNA pode causar, sua transmissão à prole (ao se pensar na edição da linhagem germinativa), sua irreversibilidade e o fato de manipular a natureza humana, que vai de encontro ao artigo 1º da Declaração Universal sobre o Genoma Humano e Direitos Humanos, que eleva o *status* do genoma humano à categoria de patrimônio da humanidade, demonstrando, assim, a recusa da UNESCO à edição genética da linhagem germinativa que incorre em alterações genéticas herdáveis:

O genoma humano constitui a base da unidade fundamental de todos os membros da família humana, assim como do reconhecimento de sua inerente dignidade e diversidade. Em sentido simbólico, é o legado da humanidade (UNESCO, 1999).

De fato, apesar da sua aplicação em células animais e vegetais e das atuais pesquisas de correção de defeitos genéticos em células somáticas humanas, o uso da CRISPR-Cas9 na edição genética de células germinativa é a grande área cinzenta ainda pouco conhecida que requer cautela nesse campo científico.

Falar em edição genética de gametas ou embriões humanos significa entrar em um debate cercado por dúvidas e riscos desconhecidos. Isso porque, diferente da edição de células somáticas, a edição de células germinativas permite a alteração genética de todas as células diferenciadas de um organismo, assegurando, dessa forma, que tais alterações sejam transmitidas à prole (BALTIMORE *et al.*, 2015). Qualquer possível dano causado por uma mutação genética *off-target* se perpetuaria, portanto, nas gerações seguintes, podendo pôr em risco a espécie humana.

Atualmente, a modificação gênica da linhagem germinativa em humanos é ilegal em todos os países que apresentam regulamentação sobre pesquisas com embriões humanos, ou é rigidamente regulamentada. No entanto, essa proibição não inclui a edição genética de linhas germinativas com fins de pesquisa (SGANZERLA; PESSINI, 2020; BALTIMORE *et al.*, 2015). De fato, em 2015 as primeiras pesquisas de edição genética em embriões humanos foram aprovadas, o que causou grande controvérsia quanto aos aspectos éticos da manipulação do genoma. Tal pesquisa aconteceu na China e buscou corrigir, por meio da técnica CRISPR-Cas9, a mutação no gene HBB, relacionada ao desenvolvimento da doença beta-talassemia (LIANG *et al.*, 2015).

Ainda em 2015, uma pesquisadora britânica solicitou autorização para usar a CRISPR-Cas9 em pesquisas com embriões humanos excedentes, a fim de estudar e melhor compreender o desenvolvimento embrionário inicial (LAUXEN; GOLDIM, 2015). Em 2017, outra pesquisa com embriões humanos foi feita, dessa vez, a fim de corrigir a mutação no gene MYBPC3, relacionada ao desenvolvimento de cardiomiopatia hipertrófica (MA *et al.*, 2017).

O consenso estabelecido pela comunidade científica de restringir tais pesquisas *in vitro* vinha sendo respeitado desde 2015. Entretanto, a notícia de que os primeiros bebês geneticamente modificados teriam sido “criados” em 2018 abalou toda comunidade acadêmica.

Tal notícia chocou o mundo e representou uma completa afronta aos postulados éticos, além de apontar as fragilidades do atual sistema de governança (HUPFFER; BERWIG, 2020).

Esse caso isolado, ocorrido na China em 2018, foi o primeiro de outros que podem surgir. Estamos diante de uma ferramenta inovadora, de fácil manipulação e com potencial de modificar o genoma humano, algo há muito sonhado e perto de ser realizado. E, diante da realidade em que avanços científicos não podem ser freados, o colóquio da UNESCO (1975), mais do que nunca, se torna atual: “um dos problemas mais importantes que se propõem em todo o mundo reside em que as ciências sociais e as do comportamento não progrediram no mesmo ritmo das ciências naturais e biológicas” (*apud* BARBOZA, 2000, p. 211).

As ciências sociais, progredindo ou não no mesmo ritmo que os avanços biotecnológicos, devem se dedicar a fomentar o debate normativo em torno dessa tecnologia que se prova como o novo divisor de águas da engenharia genética. Para tanto, a polarização entre posturas tecnofóbicas e tecnoutópicas, como o “alarmismo apocalíptico de um lado e o utopismo tecnológico ingênuo de outro”, devem ser minimizadas, a fim de chegarmos a uma análise crítica do questionamento (SGANZERLA; PESSINI, 2020).

A falta de evidências, “a alta possibilidade de riscos e danos potenciais serem multiplicados hereditariamente”, exige que uma postura precaucionista seja tomada. O princípio de precaução se faz necessário quando não há certezas científicas sobre os efeitos causados pelo uso de determinada técnica (BERGEL, 2017; SGANZERLA; PESSINI, 2020). Dessa forma, precisamos de mais prudência e debates éticos e científicos, a fim de identificar as reais aplicações da técnica, os riscos desconhecidos e potenciais benefícios, assim como os possíveis impactos sociais que a manipulação do genoma humano possa causar. Indo mais além, e usando as palavras de Baltimore e colaboradores (2015, p. 37), “[...] seria sábio começar uma discussão que unisse a comunidade científica, indústrias relevantes, centros médicos, órgãos reguladores e o público para explorar os usos responsáveis desta tecnologia”.

4. ASPECTOS NORMATIVOS: ALGUNS APONTAMENTOS

A nova revolução da engenharia genética que é a CRISPR-Cas9 tem potencial para introduzir grandes mudanças científicas, sociais, econômicas, éticas e jurídicas. Neste campo de discussão, surgem certas preocupações a partir dos riscos desconhecidos da presente intervenção biotecnológica na alteração do DNA humano. Hupffer e Berwig (2020) apresentam

algumas das preocupações das possíveis consequências de tal interferência, a saber: a bioproteção das gerações presentes e futuras, a possibilidade da criação de “bebês sob medida” – o chamado *designer-babies* –, o duplo uso da tecnologia e a falta de consenso na comunidade científica sobre os limites da utilização da ferramenta de edição gênica.

Os debates sobre a edição genética trazem à tona questões discutidas em declarações, conferências e comitês realizados nos últimos anos. A Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos (2001), em seu artigo 1º, dispõe que o “genoma humano constitui a base da unidade fundamental de todos os membros da família humana”, e, em seu artigo 10º, afirma que as *liberdades fundamentais* e a *dignidade humana* devem sempre prevalecer sobre qualquer pesquisa do genoma humano ou das suas aplicações. De fato, essa declaração conversa diretamente com o artigo 1º da Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), em que “todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos”, portanto, a dignidade humana tem caráter inalienável e deve prevalecer sobre tais pesquisas. Ainda que haja um interessante e complexo debate em torno do conceito de dignidade humana, bem como sobre como ela pode ser ameaçada, de fato, por uma pesquisa ou pelo uso de uma técnica, ainda parece plausível considerar que nenhuma pesquisa ou técnica que não esteja em acordo com a proteção da vida humana deve ser desenvolvida.

Em 1975, um ano após a divulgação do relatório sobre a técnica de edição genética denominada TALEN, ocorreu na Califórnia a Conferência de Asilomar, que alertou sobre os possíveis riscos de tal técnica e propõe uma moratória nas pesquisas ao produzir diretrizes de segurança para os experimentos, buscando a minimização dos riscos (LAUXEN; GOLDIM, 2015).

A Conferência de Asilomar evidenciou que as preocupações técnico-normativas a respeito de técnicas de manipulação genética eram pauta fundamental do debate. Com o advento da CRISPR, as discussões se tornaram mais frequentes e polarizadas.

Em 2015, aconteceu em Washington, DC, a Primeira Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano (*Internatonal Summit on Gene Editng*), que reuniu estudiosos e leigos de mais de vinte países. Os debates mostraram que há três principais aspectos que envolvem a temática da edição genética, a saber: questões técnicas, questões éticas e legais e dispositivos de regulamentação e governança. Diferentes posicionamentos marcaram as discussões e, se por um lado, tivemos posturas conservadoras, como a de Eric Lander, por outro,

tivemos posturas progressistas, como a de John Harris (INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING, 2015).

Uma declaração foi redigida pelo comitê organizador e concluiu, resumidamente, que: (1) a pesquisa básica e pré-clínica é necessária e deve prosseguir sob cumprimento de regras legais e éticas; (2) o uso clínico em células somáticas deve ser avaliado de forma adequada e rigorosa dentro das estruturas regulatórias existentes; (3) o uso clínico na linhagem germinativa apresenta riscos de alterações *off-target* e mosaicismo, dificuldade de prever possíveis efeitos prejudiciais, transmissão à descendências futuras, irreversibilidade das alterações, possível aumento das desigualdades sociais entre os aprimorados e os não aprimorados geneticamente e, por fim, as *considerações morais e éticas em alterar propositalmente a evolução humana usando esta tecnologia*; (4) a necessidade de um contínuo debate (INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING, 2015).

O diretor do *National Institutes of Health* (NIH), Francis S. Collins, afirmou, em 2015, que não iria financiar o uso de tecnologias de edição genética em embriões humanos, uma vez que os riscos superam os benefícios (COLLINS, 2015). Ainda em 2015, o *International Bioethics Committee*, da UNESCO, publicou um relatório, afirmando que a terapia gênica se apresenta como um divisor de águas na história da medicina e que a edição genética da linhagem germinativa levanta sérias preocupações. Segundo tal relatório, as modificações devem ser realizadas apenas em casos preventivos, diagnósticos e terapêuticos, excluindo as alterações que sejam transmitidas à prole (INTERNATIONAL BIOETHICS COMMITTEE, 2015).

Em 2016, o *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) apoiou experimentos laboratoriais que envolvessem a edição genética de gametas, zigotos e embriões humanos pré-implantação. No entanto, diante das incertezas e riscos da modificação em células germinativas, a ISSCR afirmou que qualquer alteração desse tipo com fins de reprodução é prematura e deve ser proibida (INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH, 2016).

No ano seguinte, em 2017, duas importantes instituições americanas, *National Academy of Science* e *National Academy of Medicine*, divulgaram um relatório produzido durante o *International Summit on Gene Editing* (2015), apoiando pesquisas de edição genética em células somáticas com fins terapêuticos e experimentos laboratoriais de edição em células germinativas com as seguintes finalidades: (i) para a prevenção de doenças graves; (ii) na ausência de outras possibilidades de tratamento; (iii) sob rigoroso monitoramento dos efeitos

produzidos; (iv) prevenção do uso da técnica para fins não terapêuticos (THE NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2017).

Ainda em 2017, o Parlamento Europeu afirmou que a CRISPR-Cas9 está entre as “dez tecnologias suscetíveis de transformar as nossas vidas” e seu uso com fins de aprimoramento humano pode “causar danos irreversíveis para as gerações futuras além de abrir porta a novas formas de desigualdade, discriminação e conflito sociais, bem como a uma nova era de eugenia” (PARLAMENTO EUROPEU, 2017, p. 31).

Entre tantos debates, relatórios e conferências, é necessário destacar que foi em novembro de 2018, dois dias antes da Segunda Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano (*Second International Summit on Human Genome Editing*), em Hong Kong, que o pesquisador He Jiankui divulgou, em um vídeo do YouTube, ter “criado” os primeiros bebês geneticamente modificados do mundo: as gêmeas Lulu e Nana. Durante a Cúpula, ele detalhou o experimento à plateia, explicando como fez a mutação do gene *CCR5*, a fim de conferir resistência à infecção pelo HIV às gêmeas recém-nascidas (LI, 2019).

O relatório produzido nesta Segunda Cúpula informou o consenso de que é irresponsável prosseguir com a edição do genoma da linhagem germinativa humana com fins clínicos. Além disso, reconheceu que o experimento *perturbador* de He Jiankui foi um procedimento:

“irresponsável e não obedeceu às normas internacionais, além de, entre outras coisas, ter sido um estudo mal elaborado, ter falhado ao atender os padrões éticos para proteger o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e falta de transparência no desenvolvimento, revisão e condução dos procedimentos clínicos” (INTERNATIONAL SUMMIT ON HUMAN GENE EDITING, 2019).

No Brasil, não há legislação específica que oriente o uso da técnica. Recorre-se, então, à Lei de Biossegurança (Lei 11.105/2005), que, em seu artigo 6º, inciso III, proíbe “a engenharia genética em célula germinativa humana, zigoto humano e embrião humano” (BRASIL, 2005). Tal lei, que foi criada inicialmente para regular o uso de sementes transgênicas na agricultura, prevê somente um artigo para abordar o tema e, até o momento, não sobreveio outra normatização.

Fica claro, portanto, a deficiência do sistema normativo brasileiro, como bem pontua o ministro Gilmar Mendes no julgamento da Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI 3510, 2008): “a regulamentação de um tema tão sério, que envolve profundas e infundáveis discussões sobre aspectos éticos nas pesquisas científicas, seja realizada por um, e apenas um artigo”. A

deficiência do sistema normativo brasileiro, segundo ele, viola o princípio da proporcionalidade, uma vez que o Estado deixa de garantir seu dever de proteger os direitos individuais e de evitar riscos criando medidas de proteção e prevenção (LAUXEN; GOLDIM, 2015).

Sendo assim, como diretrizes norteadoras das pesquisas com embriões humanos, há as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS) para a pesquisa em seres humanos e do Conselho Federal de Medicina (CFM) para a reprodução assistida. Sem referência direta à pesquisa com embriões humanos, a Resolução CNS n° 466, de 12 de dezembro de 2012 afirma que pesquisas que envolvam “alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo* e manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto” deverão ser avaliadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012).

A Resolução CFM n° 2121, de 24 de setembro de 2015, permite “que embriões submetidos a diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças” possam ser doados para pesquisas. Também estabelece um tempo máximo de catorze dias para o desenvolvimento de embriões *in vitro* (CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, 2015).

No entanto, as declarações são apenas documentos “recomendativos, de adesão voluntária, de modo que o cumprimento ou não destes dispositivos está subjugado às leis e normas internas dos países, que, em regra, tratam as questões de ética em pesquisa de maneira bastante diversa” (NOHAMA, 2018). Fica clara a necessidade de uma regulamentação internacional, a fim de normatizar o uso da técnica CRISPR-Cas9 com fins de edição gênica, especialmente na edição da linhagem germinativa humana, um campo repleto de incertezas e riscos desconhecidos.

5. CONCLUSÃO

Segundo Sganzerla e Pessini (2020), alguns cientistas afirmam que estamos vivendo uma nova era da história humana chamada de antropoceno, na qual o ser humano *assume a responsabilidade por alterações genéticas em si próprio, bem como no planeta*. E, de fato, o advento da CRISPR-Cas9 se torna o novo divisor de águas da engenharia genética, ficando explícita a polarização entre a euforia dos estudiosos e as incertezas éticas a respeito da manipulação do DNA humano.

Mesmo diante de tantos possíveis benefícios futuros, é um dever ético que haja reflexões profundas e interdisciplinares sobre o uso da CRISPR-Cas9 na linhagem germinativa humana, a fim de criarmos diretrizes regulamentadoras. A bioética, o biodireito e demais áreas do conhecimento devem criar uma rede de diálogo, junto à sociedade, para impedir que sejam violados os direitos humanos fundamentais, os direitos sobre o patrimônio genético humano, evitando ou minimizando os riscos potenciais e efeitos colaterais nas gerações presentes e futuras, sem, contudo, descartar possíveis benefícios.

Ambos – riscos e benefícios – devem ser amparados em evidências cientificamente robustas, em amplos consensos científicos, tanto para que os usos estejam respaldados pelo que há de mais avançado em termos de conhecimento humano acerca do mundo objetivo, dos fenômenos biológicos, quanto para que a sociedade civil, bem informada, possa debater sobre o que nós (cientistas e não cientistas), enquanto componentes da humanidade, queremos e devemos fazer de nós mesmos com o precioso, mas também arriscado auxílio da ciência e da técnica.

Como afirma Lauxen e Goldim (2015, p. 221),

[...] não se trata de banir as pesquisas ou impedir o uso do método de intervenção genética, mas de promover reflexões para verificar sua adequação às diferentes pesquisas que estão sendo propostas. Estabelecer uma moratória para os respectivos experimentos é uma alternativa prudente para que sejam estabelecidos critérios mínimos e comuns de adequação. As respectivas diretrizes requerem implementação internacional, de modo a evitar que pesquisas possam ser direcionadas para serem realizadas em países com menor rigor de avaliação ética.

Um caminho possível é criar diálogos que envolvam a comunicação entre as ciências biomédicas, sociais, éticas e morais. Os atuais debates ainda são escassos e limitados à comunidade científica, à Academia, sendo interessante incluir representantes de meios sociais que representem populações e culturas diversificadas. Aderir a uma postura precaucionista é um caminho prudente a se tomar frente aos riscos ainda desconhecidos da edição genética em células germinativas, o que não implica assumir uma postura tecnofóbica ou tecnocatastrófica.

REFERÊNCIAS

BALTIMORE, David *et al.* A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, v. 348, n 6230, p. 36-38, 2015.

BARBOZA, Heloisa Helena. Princípios da Bioética e do Biodireito. *Revista Bioética*, Brasília, v. 8, n. 2, p. 209-216, 2000.

BERGEL, Salvador Darío. O impacto ético das novas tecnologias de edição genética. *Revista Bioética*, v. 25, p. 454-461, 2017.

BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Regulamenta os incisos II, IV e V do parágrafo 1º do art. 225 da Constituição Federal e dá outras providências. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 28 mar. 2005. Disponível em <<http://www.planalto.gov.br>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

CHARGAFF, Erwin. Chemical specificity of nucleic acids and mechanism of their enzymatic degradation. *Experientia*, v. 6, p. 201–209, 1950.

COLLINS, Francis S. Statement on NIH funding of research using gene-editing technologies in human embryos. NIH [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nih-director/statements/statement-nih-funding-research-using-gene-editing-technologies-human-embryos>. Acesso em: 31 jul. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. *Resolução CFM nº 2121, de 24 de setembro de 2015*. Adota as normas éticas para utilização das técnicas de reprodução assistida – sempre em defesa do aperfeiçoamento das práticas e da observância aos princípios éticos e bioéticos que ajudarão a trazer maior segurança e eficácia a tratamentos e procedimentos médicos – tornando-se o dispositivo deontológico a ser seguido pelos médicos brasileiros e revogando a Resolução CFM nº 2.013/13, publicada no DOU de 9 de maio de 2013. Disponível em: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/2015/2121_2015.pdf. Acesso em: 31 jul. 2021.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE – CNS. *Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012*. Estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2021.

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

FURTADO, Rafael Nogueira. Edição genética: riscos e benefícios da modificação do DNA humano. *Revista Bioética*, v. 27, n. 2, p. 223-233, 2019.

GÓES-FAVONI, Silvana Pedrosa de. Biotecnologia moderna parte 2: da genética à genômica revisão de literatura. *Revista Unimar Ciências*, v. 26, n. 1-2, p. 64-80, 2017.

HEIDARI, Raheleh; SHAW, David Martin; ELGER, Bernice Simone. CRISPR and the Rebirth of Synthetic Biology. *Science and Engineering Ethics*, v. 23, issue 2, p. 351-353, 2015.

HUPFFER, Haide Maria; BERWIG, Juliane Altmann. A tecnologia CRISPR-Cas9: da sua compreensão aos desafios éticos, jurídicos e de governança. *Pensar Revista de Ciências Jurídicas*, v. 25, n. 3, p. 1-16, 2020.

INTERNATIONAL BIOETHICS COMMITTEE. *Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights*. Paris: Unesco; 2015. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000233258>. Acesso em: 31 jul. 2021.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH. *Guidelines for stem cell research and clinical translation*. Skokie: ISSCR; p. 8, 2016. Disponível em: <https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2021.

JINEK, Martin et al. RNA-programmed genome editing in human cells. *elife*, v. 2, p. e00471, 2013.

LAUXEN, Elis Cristina; GOLDIM, José Roberto. Intervenções genéticas em seres humanos: aspectos éticos e jurídicos. *Barbarói*, Santa Cruz do Sul, n. 45, p. 202-226, 2015.

LI, Jing-ru *et al.* Experiments that led to the first gene-edited babies: the ethical failings and the urgent need for better governance. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, v. 20, n. 1, p. 32-38, 2019.

LIANG Puping, *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human trippronuclear zygotes. *Protein & Cell*, v. 6, issue 5, p. 363-372, 2015.

MA, Hong *et al.* Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, v. 548, p. 413-419, 2017.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. International summit on human gene editing: a global discussion. *Washington: The National Academies Press*, 2015. Disponível em: <https://www.nationalacademies.org/our-work/international-summit-on-human-gene-editing>. Acesso em: 31 jul. 2021.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion: *Proceedings of a Workshop-in Brief*, 2019. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/25343/second-international-summit-on-human-genome-editing-continuing-the-global-discussion>. Acesso em: 31 jul. 2021.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE. Human genome editing: science, ethics and governance. *Washington: The National Academies Press*, 2017. Disponível em: <http://comenius.susqu.edu/biol/312/nashumangenomeediting.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2021.

NOHAMA, Norton. CRISPR: entre a esperança e a agonia. *Revista IHU on-line*, São Leopoldo, 2018.

ORGANIZACAO DAS NACOES UNIDAS PARA A EDUCACAO, CIÊNCIA E CULTURA. *Declaração universal dos direitos humanos*. Unesco, 1948.

ORGANIZACAO DAS NACOES UNIDAS PARA A EDUCACAO, CIÊNCIA E CULTURA. *Declaração universal sobre o genoma humano e os direitos humanos: da teoria à prática*. Unesco, 1999.

PARLAMENTO EUROPEU. Direção-Geral dos Serviços de Estudos do Parlamento Europeu (DG EPRS). Unidade da Prospetiva Científica (STOA). *Mais dez tecnologias suscetíveis de transformar as nossas vidas: análise aprofundada*. Bruxelas, 2017. Disponível em: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/598626/EPRS_IDA\(2017\)59862_6_PT.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/598626/EPRS_IDA(2017)59862_6_PT.pdf). Acesso em: 31 jul 2021.

PEREIRA, Tiago Campos (Org.). *Introdução à técnica de CRISPR*. Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, 2016.

RICHTER, Hagen; RANDAU, Lennart; PLAGENS, André. Exploiting CRISPR/Cas: interference mechanisms and applications. *International journal of molecular sciences*, v. 14, n. 7, p. 14518-14531, 2013.

SCHRAMM, Fermin Roland. Saúde pública: biotecnociência, biopolítica e bioética. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 43, p. 152-164, 2020.

SGANZERLA, Anor; PESSINI, Leo. Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 44, p. 527-540, 2020.

STERNBERG, Samuel H. *et al.* DNA interrogation by the CRISPR RNA-guided endonuclease Cas9. *Nature*, v. 507, n. 7490, p. 62-67, 2014.

VILAÇA, Murilo Mariano; PALMA, Alexandre. Limites biológicos, biotecnociência e transumanismo: uma revolução em Saúde Pública? *Interface - Comunic., Saude, Educ.*, v. 16, n. 43, p. 1025-38, 2012.

WATSON, James Dewey.; CRICK, Francis Harry Compton. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, v. 171, p. 737-738. 1953.

WIEDENHEFT, Blake; STERNBERG, Samuel H.; DOUDNA, Jennifer A. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea. *Nature*, v. 482, n. 7385, p. 331-338, 2012.