

MODIFICAÇÃO E EDIÇÃO GENÉTICA PELO SISTEMA CRISPR-CAS9: AS FRONTEIRAS ENTRE EUGENIA, AUTONOMIA, BENEFICÊNCIA E NÃO-MALEFICÊNCIA

Sthéfano Bruno Santos Divino*

Isabela Gonçalves Almeida**

RESUMO

O problema de pesquisa deste artigo consiste no seguinte questionamento: quando a eugenia resulta como produto da prática de edição e modificação genética pela CRISPr-Cas9? A exploração do tema se justifica pelo surgimento de opiniões polarizadas acerca de padrões éticos e morais na aplicação da engenharia genética, necessitando de análises amplas e propostas razoáveis que contemplem de maneira geral e responsável as problemáticas que circundam o assunto. Com o estudo, a primeira seção tem como objetivo a análise dos principais questionamentos éticos e morais no âmbito da modificação e da edição genética, com enfoque no sistema CRISPR-Cas9. Posteriormente, demonstra-se as circunstâncias em que se pode autorizar o uso do CRISPR-Cas9 ressaltando-se a limitação dos dados e das informações acerca do procedimento frente à sua novidade e seus respectivos impactos no princípio da autonomia frente ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Ao final, verifica-se que o uso do sistema CRISPR-Cas9 não é admitido e considerado prática eugênica se realizado *in vivo*, mas aceitável enquanto método terapêutico e admitido se utilizado em *seres humanos nascidos*, desde que seu uso seja atrelado à beneficência e à não-maleficência do paciente. Para alcançar os resultados e a conclusão proposta, utiliza-se o método de pesquisa integrada mediante técnica de pesquisa bibliográfica.

Palavras-chave: bioética; CRISPr-Cas9; edição genética; eugenia; modificação genética.

Data de submissão: 27/09/2023

Data de aprovação: 10/04/2024

* Doutor em Direito pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas).

** Graduanda em Direito pelo Centro Universitário de Lavras (UNILAVRAS).

GENETIC MODIFICATION AND EDITING BY THE CRISPR-CAS9 SYSTEM: THE BOUNDARIES BETWEEN EUGENICS, AUTONOMY, BENEFICENCE AND NON-MALEFICENCE

Sthéfano Bruno Santos Divino
Isabela Gonçalves Almeida

ABSTRACT

The research problem of this article consists of the following question: when does eugenics result as a product of the practice of genetic editing and modification by CRISPr-Cas9? The exploration of the topic is justified by the emergence of polarized opinions about ethical and moral standards in the application of genetic engineering, necessitating broad analysis and reasonable proposals that address in a general and responsible manner the issues surrounding the subject. The first section of this study aims to analyze the main ethical and moral questions in the field of genetic modification and editing, focusing on the CRISPR-Cas9 system. Subsequently, the circumstances under which the use of CRISPR-Cas9 can be authorized are demonstrated, highlighting the limitation of data and information about the procedure given its novelty and its respective impacts on the principle of autonomy because of the Informed Consent. In the end, it is verified that the use of the CRISPR-Cas9 system is not admitted and considered a eugenic practice if performed *in vivo*, but acceptable as a therapeutic method and admitted if used in human beings born, if its use is tied to beneficence and non-maleficence of the patient. The integrated research method is used through the bibliographical research technique to reach the results and the proposed conclusion.

Keywords: bioethics; CRISPr-Cas9; gene editing; eugenics; genetic modification.

Date of submission: 27/09/2023

Date of approval: 10/04/2024

INTRODUÇÃO

A definição dos caminhos trilhados pelo ser humano perpassa por questões filosóficas, éticas e morais acerca da sua própria possibilidade de limitação. Em outros termos, o livre arbítrio enquanto estrutura suposta e componente da volitiva humana pode (e não necessariamente deve) assumir uma função de empoderamento do ser a partir do sentimento de que suas escolhas estão necessariamente afetando objetivamente o mundo.

Mesmo que essa não seja a discussão principal, as diversas trilhas que podem aparecer no curso da vida oferecem ao ser escolhas a serem tomadas para concretização do seu próprio eu e até mesmo a realização do outro. O ser humano enquanto indivíduo social é ser componente de uma esfera coletiva e, por mais individualista que o seja, sua individualidade ainda afeta e sofre influências internas e externas. Tais influências compõem os elementos necessários à delimitação de um esboço de um projeto de vida e as diretrizes necessárias para configuração de sua autonomia.

Não se pode afirmar que a ação do ser é irrestrita. Existem pressupostos de ordem ética, de ordem moral ou até mesmo jurídica que estabelecem limitações ao exercício dessa volitiva. Mesmo dentro de suas possibilidades e resultado ou produto do livre-arbítrio, preza-se pela restrição de tais condutas em busca da coletividade enquanto valor e estrutura necessária ao desenvolvimento social.

É neste contexto que ações humanas sobre seres humanos surgem e trazem consigo reflexões indelegáveis a um segundo plano e necessárias à uma crítica de ordem social e natural. A escolha dos supostos padrões de vida e das condições necessárias ao exercício do próprio eu e da constituição de sua individualidade é uma das práticas consideravelmente questionadas e possivelmente implementadas mediante modificação e edição genética. Aqui, atribui-se a um ou a dois indivíduos a possibilidade de delimitar mediante parâmetros biológicos e estatísticos, a constituição de um ser e como sua respectiva vida poderá ser em um futuro breve. Assim, mesmo que a indefinição seja traço correspondente e inerente às margens de erro e aceitação probabilística, o simples fato de existir a possibilidade de traçar parâmetros quicá irreversíveis a outrem que sequer tem o poder de escolha sobre esse ato é por si só assustador.

Sob o aspecto natural e biológico, a seleção probabilística é tida e vista como parte indispensável ao processo evolutivo dos seres (Darwin, 2000, p. 37). A alteração consciente dessa esfera probabilística invade uma ordem de

seleção natural do ser humano e traz consigo a eugenia.¹ O bem-nascido (Galton, 1906, p. 12) é produto de uma prática deliberada de manipulação e alteração das condições a que naturalmente o indivíduo se sujeitaria. Trata-se das escolhas das características que podem e que possivelmente influenciarão seus caminhos no curso de sua vida.

A prática deliberada, por si só, objetivando a exclusão de certos genes e a artificialização do ser humano é decadente e deve ser evitada a todo custo. Caso contrário, instaura-se o Admirável Mundo Novo (Huxley, 2014, p. 1) composto por comunidades previamente selecionadas com seus padrões e funções de vida previamente determinados. As reflexões de ordem ética e moral se acentuam quando a prática de edição e modificação genética podem ter como finalidade a possível melhoria nas condições de vida do ser geneticamente modificado mediante exclusão de um gene que possivelmente traria uma enfermidade durante sua vida.

Essas técnicas têm avançado e sendo aprimoradas constantemente. Recentemente (em 2012), o sistema CRISPR-Cas9 foi desenvolvido e divulgado por Jennifer Doudna como forma de remover, adicionar ou trocar sequências de DNA localizadas em qualquer região do genoma. Assim, o sistema CRISPR-Cas9 possibilita a correção de erros no genoma e a ativação ou desativação de genes em células e organismos de forma rápida, barata e relativamente fácil. Ele tem várias aplicações laboratoriais, incluindo a geração rápida de modelos celulares e animais, telas genômicas funcionais e imagens ao vivo do genoma celular (Redman, et al., 2016, p. 213). Uma exemplificação do uso prático do CRISPR/Cas9 é seu uso potencial para tratar doenças genéticas causadas por mutações em um único gene (tais como a fibrose cística (FC), a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e as hemoglobinopatias). Porém, até o momento, a abordagem só foi validada em modelos pré-clínicos, mas há esperança de que em breve ela possa ser aplicada à prática clínica (Redman, et al., 2016, p. 213).²

Perceba-se que a utilidade e a instrumentalidade do sistema são consideravelmente impactantes na qualidade de vida do usuário. Diante desse

¹A eugenia pode ser definida como a ciência que trata daquelas agências sociais que influenciam, mental ou fisicamente, as qualidades raciais das futuras gerações (Galton, 1906, p. 03, nota).

Original: "Eugenics may be defined as the science which deals with those social agencies that influence, mentally or physically, the racial qualities of future generations".

No mais, a eugenia pode ser positiva, negativa ou preventiva. "A eugenia positiva tem, sobretudo, por fim propagar o dever que cabe aos casais eugênicos de terem o maior número possível de filhos a fim de que, graças à crescente procriação hígida, se consiga equilibrar a formidável procriação de inferiorizados. É mister demonstrar e propagar o perigo e as ameaças que pesam sobre a humanidade, devido ao malthusianismo que se alastra de modo assustador entre os elementos das classes favorecidas" (Kehl, 1929, p. 146).

"Para a eugenia negativa cabia a função de evitar prole degenerada. Como colocamos no início de nossa exposição, cada movimento eugênico encontrou seu modo de efetuar tal impedimento. A expressão máxima dessa vertente eugênica foi a eliminação de indivíduos indesejáveis, que culminou na perseguição e execução dos judeus pelos nazistas. [...] Por último, a eugenia preventiva, que se constituía propriamente na higiene da raça e preocupava-se com a puericultura, a educação sexual e a orientação pré-natal" (Castaneda, 2003, p. 915).

²"Another disease in which CRISPR/Cas9 has been investigated is DMD. Tabebordbar et al recently used adeno-associated virus (AAV) delivery of CRISPR/Cas9 endonucleases to recover dystrophin expression in a mouse model of DMD, by deletion of the exon containing the original mutation. This produces a truncated, but still functional protein. Treated mice were shown to partially recover muscle functional deficiencies" (Redman, et. al., 2016, p. 213)

contexto, o problema de pesquisa deste artigo consiste no seguinte questionamento: quando a eugenia resulta como produto da prática de edição e modificação genética? Duas hipóteses são previamente estabelecidas como guia desta pesquisa:

H1: A edição genética *in vivo* não é capaz de configurar eugenia quando utilizada em casos clínicos.

H2: Configura-se eugenia a edição genética, independentemente de o caso ser clínico.

Para responder ao problema proposto, a primeira seção tem como objetivo a análise dos principais questionamentos jurídicos, éticos e morais no âmbito da modificação e da edição genética, com enfoque no sistema CRISPR-Cas9. Sob o aspecto jurídico, aborda-se brevemente como a temática é tratada no sistema jurídico brasileiro e em alguns normativos internacionais. Como resultado parcial, os principais problemas éticos e morais são: a afetação a sacralidade do genoma, riscos de uma nova eugenia (Bergel, 2017, p.456-457); implicações, ainda pouco conhecidas a respeito das alterações em embriões, elitização do acesso à terapia, uso do tratamento para fins meramente estéticos (Pluvinage, et.al., 2018, p.22); utilização da técnica para pesquisa em humanos, ocorrência de mosaïcismo, risco de criação de novos tipos de doença, hereditariedade da edição de genes (Ferreira, 2022, p. 128); acesso irresponsável dos procedimentos por biohackers (Marfany, 2019, p.26).

A segunda seção, por sua vez, demonstra as circunstâncias em que se pode autorizar o uso do CRISPR-Cas9, ressaltando-se a limitação dos dados e das informações acerca do procedimento frente à sua novidade e seus respectivos impactos no princípio da autonomia frente ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como resultado parcial, ressalta-se que o uso do sistema em análise em seres vivos nascidos com finalidade terapêutica não é identificado como eugenia, mas encontra desafios de ordem ética quanto à limitação informacional das consequências e possíveis resultados adversos ao longo prazo. Essa limitação tem o condão de afetar diretamente a autonomia do paciente acerca da escolha de realização do procedimento terapêutico mediante sistema CRISPR-Cas9. Porém, reconhece-se que o desconhecimento sobre tais fatores podem ser relevados frente à beneficência e não-maleficência do paciente.

Ao final, conclui-se que a edição genética *in vivo* em qualquer circunstância e mesmo em casos clínicos é capaz de configurar eugenia. Lado outro, seu uso em pessoas nascidas e conscientes pode se tornar alternativa terapêutica destinada à satisfação dos objetivos de vida mediante melhoria de sua qualidade. Para alcançar os resultados e a conclusão proposta, utiliza-se o método de pesquisa integrada mediante técnica de pesquisa bibliográfica.

1 QUESTIONAMENTOS ÉTICOS E MORAIS NO ÂMBITO DO SISTEMA CRISPR-CAS9

O sistema CRISPr-9 é uma técnica da engenharia genética que pode ser utilizada como mapeamento de doenças humanas e como ferramenta no tratamento de enfermidades genéticas, como neoplasia maligna, enfermidades monogênicas e enfermidades infecciosas, tais como hepatite B e o HIV (Faria,

2022, p.01). O procedimento ocorre por meio do RNA guia³, que se associa a uma enzima proteica (endonuclease) denominada CAS9, e juntos serão responsáveis por *recortar* a parte indesejada de uma das fitas de DNA e remover o gene alvo. Após esta clivagem⁴, a maquinaria molecular intrínseca do organismo (responsável pela correção de erros no genoma) é utilizada para alterar a sequência de DNA, adotando a modificação (Arend, et.al., 2017, p.81). O procedimento também pode ser utilizado na manipulação de células precursoras de gametas⁵, células tronco pluripotentes⁶, gametas ou em embriões⁷.

A primeira prática conhecida⁸ em humanos se deu por meio do pesquisador chinês e biofísico He Jiankui que, em 26 de novembro de 2018, anunciou no *Youtube* a realização do método CRISPR-Cas9 nos primeiros gametas modificados do mundo. Jiankui os implantou em uma mulher que veio dar à luz a gêmeas, Lulu e Nana. Devido a modificação, as gêmeas supostamente ficaram imunes ao vírus do HIV (Lucchesi, 2022, p.41).

Após a difusão da notícia, o pesquisador foi alvo por diversos profissionais que se colocaram contra a prática sob os argumentos de violação de padrões

³ Repositor molecular da informação genética (Nelson; Cox, 2018, p.281).

⁴ De acordo com o conceito divulgado pelo DeCS/MeSH (Bireme, 2007, online), trata-se de uma reação que cliva uma das ligações covalentes do açúcar-fosfato entre os nucleotídeos que compõem o esqueleto do DNA. É catalisada por enzimas, agentes químicos ou por radiação. A clivagem pode ser exonucleolítica (removendo o nucleotídeo terminal) ou endonucleolítica (dividindo a fita em dois).

⁵ Células germinativas que dão origem aos gametas. No macho, são denominadas de espermatogônios, células esféricas que se encontram no início do folículo espermático que se manifestam no processo de espermatogênese. Nas fêmeas, as células que se desenvolvem como óvulos surgirão do epitélio gastrodermal do ovário, por meio do processo de ovogênese (Lisboa, 2018, p.05).

⁶ São células internas do blastocisto que irão originar as centenas de tecidos que compõem o corpo humano, sendo chamadas de células-tronco embrionárias pluripotentes (Grinfeld; Gomes, 2004, p.45).

⁷ Marfanny (2019, p.04) lista algumas hipóteses em que é cabível a edição de genes: "i) interrupção de um gene para destruir uma instrução genética específica; ii) modificar o gene para que a informação a genética é diferente (a mesma de outro indivíduo, por exemplo); iii) inserir informações totalmente novo; iv) excluir genes e sequências de dna particulares; v) corrigir mutações genéticas que causam doenças hereditárias, vi) criar novas combinações genéticas sintéticas, inexistentes naquele organismo ou em qualquer outro, vii) alterar o regulamento de um gene, para que não se expresse mais que em certas condições; viii) utilizar, qualquer uma determinada informação genética, seja sua localização específica em um cromossomo, para alcançar objetivos da pesquisa".

⁸ Em 1980, a Biotecnologia assumiu um papel crescente dentro do planejamento estratégico das Grandes Potências, como uma espécie de Arma de Destruição em Massa, presente durante a Guerra Fria. Nesse mesmo ano, houve uma revolução biotecnológica que teve origem em 1970 com a invenção da biotécnica DNA recombinante, a técnica da manipulação genética das espécies, que potencializou o armamento biológico na construção de agentes infecciosos mais virulentos e exóticos. O acirramento da Guerra Fria ensejou na criação de um banco de dados genéticos pelos americanos, o GenBank, para impulsionar o desenvolvimento biotecnológico armamentista, a fim de que os EUA recuperassem sua hegemonia. Em apertada síntese, tratou-se de uma Guerra Biológica não-declarada que envolvia a manipulação genética para fins político-militares (Almeida, 2006, p.272).

bioéticos⁹ por aplicar o melhoramento humano de forma irresponsável.¹⁰ Desde então o debate acerca da edição genética tem se intensificado e suscitado questionamentos éticos e morais como óbices à prática da aplicação da engenharia genética para fins terapêuticos.¹¹ A partir desse cenário, o objetivo dessa seção reside na demonstração dessas problemáticas (éticas e morais), bem como na identificação de propostas e ações legislativas em nível nacional (Brasil) e internacional, pretendendo reduzir a complexidade do produto da modificação e edição genética.

1.1 AS LEGISLAÇÕES INTERNACIONAIS E NACIONAIS QUE REGEM (OU DEVERIAM REGER) A UTILIZAÇÃO DA EDIÇÃO DE GENES HUMANOS: DO CONTEXTO AO TEXTO

A edição genética é o resultado do aprofundamento da pesquisa e do aperfeiçoamento gradual das técnicas de interferência no genoma humano (Araujo; Dos Santos, 2020, p. 168). Todavia, o sistema CRISPR-Cas9 é um avanço científico relativamente recente (Araujo; Dos Santos, 2020, p. 163) e seus efeitos ainda não são totalmente conhecidos.¹² Logo, traz consigo potenciais ameaças para a humanidade¹³ por parte do seu processamento ser feito parcialmente às cegas. Para ilustrar melhor essa afirmação, os dados pontuados por Sganzerla e Pessini (2020, p.533) demonstram que o genoma humano ainda é uma incógnita para a Ciência, dentre 20 mil genomas modificados, somente conhecemos 6 mil, perfazendo 2% o percentual de genes codificados (Sganzerla; Pessini, 2020, p. 533).

O desconhecimento dos resultados nos genes poderia colocar em risco toda uma linhagem germinativa pela possibilidade de realização em células somáticas,

⁹ Autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça.

¹⁰ Jennifer Doudna (2018) umas das ganhadoras do Prêmio Nobel de Química de 2020 e responsável pela criação do sistema CRISPR-Cas afirmou que “[...] ele não parece interessado nas questões éticas envolvidas nas edições de gene em embriões [...]”, visão também compartilhada por outros cientistas. Argumentou também que como a técnica nunca tinha sido utilizada em humanos, configurava experimentação. He Jianjui foi processado pelo Tribunal do Povo Shenzhen e condenado há três anos de prisão, multa e proibição de exercício do cargo, sob entendimento de que “deliberadamente violou as regulamentações nacionais sobre o tema e desrespeitou os limites éticos da ciência e da medicina” (Lucchesi, 2022, p.39). Outros ataques de profissionais da área o descreveram como “amador”, “monstruoso” e “profundamente perturbador” (BBC News, 2021, online).

¹¹ Entre os principais problemas éticos estão: a afetação a sacralidade do genoma, riscos de uma nova eugenia (Bergel, 2017, p.456-457); implicações, ainda pouco conhecidas a respeito das alterações em embriões, elitização do acesso à terapia, uso do tratamento para fins meramente estéticos (Pluvinage, et.al. 2018, p.22); utilização da técnica para pesquisa em humanos, ocorrência de mosaïcismo, risco de criação de novos tipos de doença, hereditariedade da edição de genes (Ferreira, 2022, p.128); acesso irresponsável dos procedimentos por bio-hackers (Marfany, 2019, p.26).

¹² A técnica intitulada editor de DNA foi desenvolvida por Jennifer Doudna em 2012 (2013)

¹³ Como, por exemplo, poderia propiciar a eugenia e transhumanismo com o aumento da discriminação (Mendonça, 2019, p.17), gerar mutações off-target devido a ação inespecífica da enzima Cas-9 (Clemente, 2018, p.208) e eventual surgimento de novas enfermidades, também pode haver certas mudanças na “autocompreensão ética da espécie” (Reis; Oliveira, 2019, p.144).

ainda que não ocorram efeitos colaterais na primeira geração¹⁴. Os riscos também perpassam o surgimento de novas doenças para as quais não se tem tratamento clínico ainda, sendo a ameaça da ocorrência de mosaicismos algo iminente.¹⁵

O Relatório *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*, produzido pela *National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine*, em 2017, enfatiza em seu contexto que a edição do genoma tem o potencial de trazer avanços significativos para a saúde humana, oferecendo *insights* valiosos, mas ressalta importância de se avaliar os prejuízos. Assim, em decorrência da reconhecida necessidade de mais estudos sobre a técnica de edição de material genético para mitigação dos riscos em potencial, surge uma das pautas sobre a clonagem de embriões para a pesquisa.

O tema ainda é sensível sob o ponto de vista ético. Críticos¹⁶ que rejeitam a produção de embriões humanos clonados para fins de pesquisa, alegam abuso da vida para exploração (Sandel, 2013, p.87-94). A clonagem também se chocaria com a dignidade humana por não garantir ao indivíduo a condição de ser único, irrepetível e distinto de outros seres existentes - vivos ou mortos (Casabona, 2000, p. 148).¹⁷

Contudo, a prática da clonagem inclusive para fins terapêuticos é vedada no sistema jurídico brasileiro por meio da Lei de Biossegurança (Lei 11.105/2005). Em seu artigo 6º, inciso III, a referida norma proíbe o uso da engenharia genética em célula germinal humana, zigoto humano e embrião humano para que sejam produzidos organismos geneticamente modificados (OGM).

A forma como a legislação brasileira lida diretamente com as questões sobre clonagem e engenharia genética não traz justificativas pela da vedação da prática. Porém, a circunstância dispensa a busca pela vontade do legislador para

¹⁴ As gêmeas Lulu e Nana foram acidentalmente dotadas de versões do CCR5 inteiramente inventadas, inexistentes em qualquer outro genoma humano. Essa mudança é transmitida hereditariamente e estarão presentes em seus filhos, netos e assim consecutivamente. (BCC News, 2021, online).

¹⁵ Lulu e Nana carregam genes CCR5 inteiramente novos. Como de costume, cada bebê tem duas cópias do gene — uma herdada de cada pai —, mas elas não foram editadas de maneira uniforme. Nana teve acidentalmente um único par de bases extra adicionado a um, e quatro removidos do outro. Enquanto isso, Lulu herdou uma cópia com 15 pares de bases inadvertidamente deletados, assim como uma versão totalmente inalterada. Krishanu Saha, bioengenheiro da Universidade de Wisconsin-Madison/EUA afirma que “Nunca vimos essas proteínas CCR5 antes e não sabemos sua função no contexto de um ser humano” e assinala que “Não sabemos como as vidas dos bebês serão afetadas, o quanto serão suscetíveis a vários tipos de doenças infecciosas e o que isso significa em termos da pandemia atual e futuras” (Gorvett, 2021, online).

¹⁶ Paulo Ramsey, em 1970, propôs a discussão de que a clonagem reduziria a diversidade entre os indivíduos, com o objetivo de selecionar características específicas de indivíduos já existentes. Isto teria como consequências a perda da individualidade, com a possível despersonalização destas pessoas. Em 1974 o filósofo Hans Jonas, afirmava que a clonagem era intolerável pois condenava o futuro do novo indivíduo ao passado do indivíduo original. Ele criticava a proposta de clonagem pelo indivíduo em potencial já vir com uma expectativa pré-determinada. O professor Arthur Caplan, da Universidade da Pennsylvania/EUA, publicou artigo onde propôs que é intolerável permitir pesquisas sobre clonagem humana devido ao número de embriões e fetos que seriam sacrificados neste processo. Em 2001, Caplan acabou se retratando e defendeu a utilização da clonagem terapêutica (Goldim, 2003, online).

¹⁷ Os direitos fundamentais dispostos constitucionalmente pelo direito material não são considerados taxativos e, por isso, se estendem à individualidade do patrimônio genético (Araujo; Dos Santos, 2020, p.165)

evitar práticas de exegese. Mas é notável a ressalva da ausência do arcabouço argumentativo que especifique quais direitos estariam sendo protegidos com a proibição, por que e como. “Essa é a realidade da lei brasileira de biossegurança, pouco compreendida pelos juristas e reveladora de uma série de incongruências, como a proibição da clonagem como gênero, sem ponderar as suas diferentes espécies - reprodutiva e terapêutica” (Araujo; Dos Santos, 2020, p.166).

Em âmbito internacional, a situação é ainda mais crítica. Há pouco em termos de normativos internacionais regulando as pesquisas com manipulação de informações genéticas dos seres vivos (Diniz; Diniz, 2012, p.10). As legislações existentes estão desatualizadas, incompatíveis com avanço tecnológico da ciência.¹⁸ Frisa-se: a insuficiência é referente à produção normativa e restrita ao campo das ciências sociais, em especial ao Direito. Lado outro, o avanço nas ciências exatas ou nas ciências da saúde é consideravelmente mais impactante e inovador frente à tutela normativa. Esse contexto se justifica pela própria natureza pretérita do Direito, pois passa-se a regular ou estabelecer parâmetros normativos para suportes fáticos já existentes e que demandam certo cuidado. Mas diante dos constantes avanços tecnológicos na área em debate, a tutela jurídica que pode ser inexistente ou defasada, encontra desafios para acompanhá-los. Algumas observações devem ser tecidas.

Primeiramente deve-se verificar se há normativo suficiente à regulação da prática de edição ou modificação genética. Sua ausência, por si só, já caracteriza uma atribuição de responsabilidade à ética e à moral. Portanto, serão estabelecidos nesses campos os limites de ordem deontológica para controle da prática. Neste contexto, o princípio da autonomia privada passa a ser relativizado pelos percursos éticos e morais então estabelecidos pelo órgão de classe. O fato de o Estado ser silente na regulamentação de um tema consideravelmente complexo e tormentoso não autoriza o particular e os interessados a agirem sem respeito aos preceitos éticos e morais objetivando a edição e modificação genética de forma irrestrita. O suporte dessa limitação está na própria condição de ser humano.

Lado outro, a defasagem das regulamentações pode ensejar um cenário mais agravante que sua ausência, pois perante as lacunas legislativas abre-se margem para interpretações distintas e pela possibilidade de práticas que não estão vedadas e consagradas enquanto proibidas na norma reguladora. Neste caso, prezar-se-ia pela vedação da hermenêutica ampliativa e restritiva de direitos frente ao silêncio normativo frente à deontologia dos Conselhos de Classe, que encontrariam dificuldades para justificar a proibição nessa circunstância.

Assim, pode-se deduzir que a insuficiência legislativa na temática em análise pode ser agravada se comparada à ausência legislativa. Enquanto no primeiro caso a complexidade é maior em razão da utilização de principiologias hermenêuticas

¹⁸ Dentre as escassas legislações internacionais é possível citar como exemplo a Lei Nacional de Saúde Mental n° 26.657/2010 e Lei de Biossegurança n° 26.271/2006 da Argentina, que proíbe expressamente o uso da engenharia genética em humanos; a Convenção Europeia de Bioética de 1997, que veda a modificação de genes na espécie humana, assinada e ratificada somente pela Espanha, possuindo mais de vinte anos; o segundo International Publishing Summit de Genoma Humano, realizado em Hong Kong, no ano de 2018 que abordou, de maneira rasa a necessidade de supervisão independente, acompanhamento médico obrigatório, ausência de alternativas razoáveis para o caso clínico, plano de acompanhamento a longo prazo e cuidados sobre os efeitos sociais.

e sistemáticas, no segundo caso relega-se às limitações exclusivamente ao plano deontológico, ético e moral. No primeiro o silêncio normativo é utilizado como fundamento da não proibição. No segundo, a ausência legislativa dá certo poder à deontologia para determinar parâmetros de conduta que devem ser seguidos, mesmo que limitado àqueles diretamente subordinados a ela em razão de sua profissão. Portanto, é dedutível que a prática de edição e modificação genética surge como um dilema jurídico, ético e moral, mas que pode ser agravado pela insuficiência normativa e, dela, pelas práticas que podem ser caracterizadas como eugênicas¹⁹ também podem surgir.

Como proposta à essa situação, sugere-se a criação em nível mundial de um rol taxativo de enfermidades monogênicas²⁰ como meio de controle da arbitrariedade dos profissionais durante a prática de manipulação e edição genética. Desse modo, os países poderiam manter a comunicação das técnicas de aperfeiçoamento no uso da edição genética, bem como seria garantido a isonomia de tratamento, evitando o turismo médico por meio de mercados pouco regulados ou ilegais (Furtado, 2019, p.228).

Contudo, percebe-se que o contexto em que se insere tanto as hipóteses quanto a proposta advém de uma situação em que a prática de manipulação e edição genética são resultado de uma simples volitiva dos interessados para alcançar um resultado determinado, que no final pode ser eugênico ou não. Visto sob outra ótica, o uso dessa prática *in vivo* para fins terapêuticos e casos clínicos seria justificativa a permitir sua realização?

2 O USO DO CRISPR-CAS9 IN VIVO E EM CASOS CLÍNICOS: DA LIMITAÇÃO DA INFORMAÇÃO E DA AUTONOMIA AO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Em 2020, Olaghere, 36, fez parte de um experimento clínico realizado pela Universidade da Califórnia-Berkeley para tratamento da anemia falciforme por meio da técnica do CRISPR-CAS9. O paciente relatava fortes dores diariamente devido a essa condição, o que afetou em toda sua trajetória de vida. O sistema CRISPR-CAS9 foi desenhado para corrigir a mutação genética responsável pela doença em células-tronco do paciente. O tratamento mostrou uma melhora significativa em seu estado de saúde e Olaghere se declarou aliviado por não sentir mais dores (BBC News, 2022, *online*). Diferentemente do experimento realizado com as gêmeas na China, nesse caso, pode-se considerar que a tentativa de edição e

¹⁹ Em um viés liberal, a edição genética propiciaria o surgimento de uma “projeção infantil”, onde a população optaria pela manipulação dos genes para atribuir características físicas e intelectuais em sua prole. Tal como defendido por José Santaló (2019, p.05), que ao abordar o tema utiliza as expressões “design de crianças” e “o desenho da criança”.

²⁰ As doenças monogênicas são causadas por mutações em um único gene. (Moodle USP: e-Disciplinas). Alguns exemplos são: Albinismo, Hemofilia, Daltonismo, Acromatopsia, Fibrose Cística, Ictiose Congênita, Microcefalia Vera, Hidrocefalia, Fenilcetonúria, Acondroplasia, Polidactilia, Síndrome Orofaciodigital, Síndrome de Marfan, Ectrodactilia, Hipofosfatemia, Dentinogênese Imperfeita, Polipose Múltipla de Cólon e Prognatismo Mandibular. (Silva, 2015, p.02).

modificação genética não foi para tratar uma enfermidade, tal como a de Olaghere, mas desenvolver melhorias em embriões já saudáveis (Marfany, 2019, p.27).

O caso de Olaghere é um exemplo de como o uso da biotecnologia pode ser transformadora e um ponto chave na melhora da qualidade de vida dos seres humanos. Contudo, a resistência da política mundial acerca da edição de genes humanos e a insuficiência da infraestrutura legislativa que permita um estudo mais aprofundado do sistema CRISPR-CAS9 para fins terapêuticos também gera desafios. Um deles é atinente ao consentimento informado²¹ do paciente e sua autonomia.²²

O Termo responsável pela coleta do consentimento livre e esclarecido deve conter, dentre outros requisitos, as informações atinentes ao procedimento a ser realizado, bem como os riscos e efeitos colaterais de sua prática. Porém, por se tratar de técnica recente, torna-se difícil delimitar e conhecer todos os efeitos da técnica de edição e modificação genética, seja no próprio ser modificado ou para suas gerações de descendentes. Dificulta-se a elaboração de um TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) completo e nos termos estabelecidos pela Recomendação n. 1/2016 do CFM. Os pacientes sujeitos ao processo de edição genética seriam capazes de exercer sua autodeterminação crítica integralmente, mas neste caso está ela limitada à ausência ou insuficiência informacional. Esse fato pode confrontar com o princípio da autonomia, vez que o consentimento informado é sua expressão e que lhe confere instrumentos aptos a aceitar ou recusar determinados tratamentos ou intervenções com base nas informações prestadas acerca dos riscos e dos procedimentos a serem seguidos (Godinho, 2023, *online*).²³ Como consequência, à míngua de informação ou sendo ela incompleta ou imprecisa apta a consolidar o consentimento devidamente esclarecido, pode-se afirmar que mesmo com a assinatura no Termo que lhe tiver sido apresentado, o consentimento do paciente poderá ser considerado inválido. Dessa forma, a conduta médica passa a ser tratada como um ato não autorizado, incidindo, a partir daí, as regras que imputem a ele a responsabilidade civil pela intervenção não permitida sobre a integridade física de terceiros (Godinho, 2023, *online*). Verifica-se que existe uma necessidade proeminente de normatização adequada proporcional ao investimento realizado nos outros ramos da ciência de modo evitar um efeito

²¹ "O consentimento livre e esclarecido consiste no ato de decisão, concordância e aprovação do paciente ou de seu representante legal, após a necessária informação e explicações, sob a responsabilidade do médico, a respeito dos procedimentos diagnósticos ou terapêuticos que lhe são indicados" (Brasil, 2016, p. 01).

²² Sarmiento (2016, p. 141) define autonomia privada como "faculdade do indivíduo de fazer e implementar escolhas concernentes à sua própria vida". Seria o reconhecimento do ser humano como um agente moral, capaz de decidir o que é bom ou ruim para si, e com o direito de seguir a sua decisão, desde que ela não viole direitos alheios".

²³ Vigorou por muito tempo uma visão acentuadamente paternalista da relação médico-paciente, na qual o enfermo seria verdadeiramente tutelado pelo profissional e ocuparia, então, posição de mero objeto da atuação médica (Neto; Nogaroli, p.10-11, 2019). No entanto, o paciente é protagonista do seu tratamento e as decisões acerca dele são uma faculdade. No mais, A Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, traz em seu bojo, no art. 6º que "qualquer intervenção médica preventiva, diagnóstica e terapêutica só deve ser realizada com o consentimento prévio, livre e esclarecido do indivíduo envolvido, baseado em informação adequada".

dominó lesivo para ambas as partes presentes na relação médico-paciente e viabilizar a intervenção terapêutica *in vivo*.

Esse é o contexto geral onde os efeitos colaterais e os procedimentos são preponderantemente conhecidos. Contudo, os efeitos do uso terapêutico mediante aplicabilidade da técnica CRISPr-Cas9 em casos clínicos ainda são incertos.²⁴ Embora haja um enrijecimento de alguns países²⁵ quanto à prática demonstrado por meio de eventos e diretrizes normativas, não significa relegá-la a um segundo plano. Pelo contrário, seu desenvolvimento acentua-se constantemente e seus métodos são aprimorados. As pesquisas terapêuticas que realizaram a edição de genes humanos por meio do CRISPr-Cas9 até o momento têm se manifestado precursoras com um manifesto potencial de efetividade. Uma pesquisa realizada pela *Oregon Health & Science University* nos Estados Unidos conseguiu reverter parte da cegueira de dois pacientes. Ambos foram diagnosticados com Amaurose e perderam a visão ao longo da vida. O procedimento CRISPr-Cas9 foi feito diretamente nos olhos dos pacientes e, a princípio, dois deles apresentaram bons resultados, conseguindo enxergar silhuetas e cores (Contaifer, 2021, *online*).

Outro evento pode ser trazido a título argumentativo. Em 2016, Cyranoski (2016) publicou na Revista *Nature* artigo intitulado *CRISPR gene-editing tested in a person for the first time*, na qual relata sua pesquisa sobre injeção de linfócitos geneticamente modificados em pacientes com câncer de pulmão, com o objetivo de ativar uma resposta imunológica que eliminasse as células tumorais. O ensaio clínico envolveu 10 pacientes e um deles apresentou uma resposta positiva sem efeitos adversos (Zambon, et.al, 2021, p.06).

Por fim, a edição e modificação genética também foram utilizados como métodos terapêuticos para uma rara enfermidade genética visual que afeta 1 a cada 200.000 pessoas e que, se não curada, pode levar à cegueira (Miller, 2018, *online*).²⁶ Por meio de uma única injeção subretiniana intitulada Luxturna, genes adeno-associados são introduzidos no gene defeituoso e destinados ao reparo das células-alvo da retina (Marfany, 2019, p.24).²⁷

Perceba-se que nessas circunstâncias o uso do CRISPr-Cas9 em casos clínicos e terapêuticos não se assemelha a condutas eugênicas. O objetivo da prática é meramente melhoria da situação do ser para concretização do plano de vida do paciente por meio do princípio bioético da beneficência e não maleficência.

²⁴ "Another significant concern is the possibility of offtarget effects on parts of the genome separate from the region being targeted. Unintentional edits of the genome could have profound long-term complications for patients, including malignancy. The concentration of the Cas9 nuclease enzyme and the length of time Cas9 is expressed are both important when limiting off-target activity.1 Although recent modifications in the nuclease have increased specificity, further work is required to minimise off-target effects and to establish the long-term safety of any treatment" (Redman, et. al., 2016, p. 214).

²⁵ Exemplos: Brasil, Argentina, Espanha, Portugal etc.

²⁶ Porém, apesar de sua aprovação e comercialização já em 2018, o custo aproximado é de 850.000 euros (Miller, 2018, *online*)

²⁷ "También se han creado empresas para desarrollar terapias mediante el uso de CRISPR para tratar enfermedades hereditarias, y ya se ha aprobado una terapia específica para tratar la ceguera causada por mutaciones concretas en genes específicos, con una primera fase clínica para realizar edición genética *in vivo* en células de la retina humana para corregir o compensar el defecto genético" (Marfany, 2019, p. 24).

Recomenda-se, contudo, que o procedimento seja utilizado apenas quando os meios alternativos de tratamento não sejam mais eficientes para proporcionar uma qualidade de vida ao paciente. Neste caso, mesmo diante da impossibilidade de determinar todos os efeitos colaterais, o manifesto consentimento informado continua sendo exigido, mas relativizado perante as limitações científicas acerca da temática.

Portanto, entende-se não autorizado o uso indiscriminado e incondicionado do sistema CRISPr-Cas9, mas apenas quando inexistirem outros métodos cientificamente comprovados e adequados ao tratamento da enfermidade do paciente. O sopesamento dos princípios éticos da informação e do esclarecimento encontram limites na insuficiência de dados frente à inovação procedimental. Todavia, ciente dessas condições e das circunstâncias em que se insere, o paciente poderá anuir com a procedimentalização a partir do manifesto proferido a partir dos efeitos já então conhecidos e esperados. Trata-se, portanto, de relativização informacional frente à beneficência do interessado. Perceba-se que a volitiva nessa situação pode ser externada pelo sujeito a ser alvo do procedimento.

Lado outro, retorna-se à edição e modificação genética pela CRISPr-Cas9 *in vivo* (em embriões) com objetivo de amenizar, reduzir ou até mesmo extirpar o desenvolvimento de enfermidades com alta probabilidade de transmissão hereditária e genética. Explica-se a partir do seguinte relato. Em 2017, cientistas da Universidade de Saúde e Ciência do Oregon, do Instituto Salk e do Instituto de Ciências Básicas da Coreia do Sul usaram a edição gênica em embriões humanos afetados por cardiomiopatia hipertrófica, uma condição cardíaca fatal. Embora o sucesso não tenha sido absoluto, 72% dos embriões não manifestaram a mutação da doença (BBC News, 2022, *online*).

Tendo em vista as aplicações até hoje realizadas, a técnica se evidencia precursora no sentido de atribuir uma nova perspectiva para condições que antes eram imutáveis. Ocorre que os aspectos éticos e morais não podem ser relegados. Deve-se ter cautela para não sobrepor convicções instrumentalistas e utilitaristas aos padrões éticos e morais. Sustentar a aplicação da técnica CRISPR-Cas9 *in vivo* a partir de fundamentos abstratos com a pretensão de melhoria de vida do suposto ser gerado beira ao egoísmo. Impõe-se ao futuro ser humano nascido e geneticamente a condição de uma trajetória de vida que mesmo que seja dificultada está fora das diretrizes naturais do processo evolutivo. Natureza é estatística, é seleção, é risco. Práticas que tendem a modificar os eventos antes mesmo de sua ocorrência acondicionam um futuro de possibilidades supostamente concretizadas como forma de justificar o utilitarismo. Nesse contexto, o conceito de eugenia enquanto bem-nascido não sofre qualquer modificação e tem sua aplicação e enquadramento quando da utilização das edições e modificações genéticas pelo sistema CRISPR-Cas9 *in vivo*.

Por mais que exista uma probabilidade considerável de transmissão de uma condição congênita, não se pode esperar sua completa manifestação. Há circunstâncias que a própria seletividade natural necessita para garantia do efetivo processo evolutivo. Os elementos latentes que contribuem para formação de novas gerações incluem elementos positivos e negativos. E, neste caso, vale uma ressalva: a definição de positividade ou negatividade atrelada à uma característica fica ao arbítrio do biometrista? Atribui-se a um indivíduo a possibilidade de escolha de

caminhos de outrem? Ignora-se a singularidade de cada *ser* a partir da identificação de parâmetros considerados bons ou ruins para alcançar uma vida ideal? Mas qual a definição de ideal? Padrões com fundamento em quais variáveis? Quem os define? Além disso, a edição genética pela técnica em análise não possui parâmetros de controle sobre as consequências do ato, que no final pode gerar mutações. Trata-se de nítida insegurança capaz de afetar a vida de um possível ser e que, de certa forma, reverteria a beneficência pela maleficência. Por essa razão, a técnica do CRISPR-Cas9 não pode ser utilizada em embriões humanos que serão implantados mediante reprodução assistida.²⁸

Em conclusão, acredita-se que o uso do sistema CRISPR-Cas9 em embriões que apresentem grande potencial para desenvolvimento de enfermidades congênitas para sua respectiva retirada seja considerado prática eugênica, pois o fundamento que a sustenta é pautado no utilitarismo e em padrões previamente definidos e enviesados sobre o que é ser um bom ser humano.

CONCLUSÃO

O problema de pesquisa deste artigo consistiu no seguinte questionamento: quando a eugenia resulta como produto da prática de edição e modificação genética pela CRISPR-Cas9? Objetivamente, a eugenia surge enquanto produto a partir da edição e modificação genética *in vivo* de embriões. Neste caso, há um iminente risco de a prática possibilitar uma espécie de elitismo genético eugênico. Lado outro, quando utilizado como técnica terapêutica em seres já nascidos, o sistema CRISPR-Cas9 pode aparecer como opção viável caso inexistam outros métodos cientificamente comprovados para tratamento da enfermidade associada ao paciente. Contudo, embora essas circunstâncias permitam sua utilização, pois as limitações informacionais sobre os resultados e consequências ao longo prazo são incertas. Diante dessa incerteza e do desconhecido, o paciente deverá ser informado sobre tanto e levando em consideração sua autonomia poderá optar por assumir ou não riscos e resultados que podem vir ou não a existir. Trata-se de dilema frente à insuficiência informacional sobre seus efeitos frente à autonomia do interessado.

Neste caso não há uma relativização da autonomia ou do princípio da beneficência ou da não-maleficência. Pelo contrário, trata-se de situação e circunstância em que uma das únicas saídas para possível solução da enfermidade é a utilização da técnica de modificação e edição genética. Não se subordina o paciente à sua realização. Pelo contrário, oferece-se a possibilidade mediante delimitação informacional do já conhecido e do também desconhecido para

²⁸ "We developed computational pipelines to assess single-cell genomics and transcriptomics datasets from OCT4 (POU5F1) CRISPR-Cas9-targeted and control human preimplantation embryos. This allowed us to evaluate on-target mutations that would be missed by more conventional genotyping techniques. We observed loss of heterozygosity in edited cells that spanned regions beyond the POU5F1 on-target locus, as well as segmental loss and gain of chromosome 6, on which the POU5F1 gene is located. Unintended genome editing outcomes were present in ~16% of the human embryo cells analyzed and spanned 4–20 kb. Our observations are consistent with recent findings indicating complexity at on-target sites following CRISPR-Cas9 genome editing. Our work underscores the importance of further basic research to assess the safety of genome editing techniques in human embryos, which will inform debates about the potential clinical use of this technology" (Alanis-Lobato, et. al., 2021, p. 1).

que a partir desses dados ele tome seus rumos e nortes mediante exercício de sua autonomia e declaração volitiva. O TCLE deve ser o instrumento basilar e indispensável à consecução deste tratamento e conter todas as orientações profissionais, médicas e científicas sobre o sistema CRISPR-Cas9.

Mesmo após todas as discussões e propostas, ainda existem limitações de ordem técnica a serem consideradas. O uso das edições e modificações genéticas enquanto métodos terapêuticos, embora suscitem reflexões morais e éticas sobre o que é bom ou ruim e sobre o que é certo ou errado, ainda podem ser amenizados pelo exercício do eu enquanto optante ou não pelo tratamento. Contudo, estabelecer pressupostos probabilísticos pretendendo evitá-los invade inaceitavelmente uma esfera que sequer pertence ao indivíduo que a realiza. Aqui entende-se pela sua restrição sob pena de configuração eugênica.

Diante o exposto, espera-se que as reflexões aqui trazidas sejam utilizadas como mecanismo e forma de complementação das temáticas já debatidas e como possíveis nortes para futuros suportes fáticos que necessitem de uma hermenêutica compatível ao problema suscitado.

REFERÊNCIAS

ACTIS, A. M. Cuestiones éticas de la edición genética mediante la tecnología CRISPR-Cas9. *Revista de Bioética y Derecho*, Barcelona, 2021, n. 53, p.

203-214, 2021. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872021000300011. Acesso em: 19 set. 2023.

ALANIS-LOBATO, G. et al. Frequent loss of heterozygosity in CRISPR-Cas9-edited early human embryos. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Califórnia, v. 118, n. 22, p. e2004832117, 2021. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2004832117>. Acesso em: 19 set. 2023.

ALMEIDA, M. E. Guerra e Desenvolvimento Biológico: o caso da biotecnologia e da genômica na segunda metade do século XX. *Revista brasileira de epidemiologia*, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 264-282, 2006. Disponível em: <https://www.scielosp.org/pdf/rbepid/2006.v9n3/264-282/pt>. Acesso em: 19 set. 2023.

APIESP. Hospitais universitários atendem cerca de 400 mil pessoas por ano. *APIESP*, Seção: Notícias, [s.l.], 7 de junho de 2019. Disponível em: <https://www.apiesp.org.br/hospitais-universitarios-atendem-cerca-de-400-mil-pessoas-por-ano/>. Acesso em: 26 abr. 2023.

ARAUJO, A. T. M.; DOS SANTOS, R. S. V. Implicações bioético-jurídicas do uso da edição genética como alternativa terapêutica nas relações em saúde no Brasil. *Revista da Faculdade Mineira de Direito*, [s.l.], v. 23, n. 46, p. 161-186, 2020. Disponível em: <https://periodicos.pucminas.br/index.php/Direito/article/view/24704>. Acesso em: 19 set. 2023.

- AREND, M. C. *et al.* O Sistema CRISPR/Cas9 e a possibilidade de edição genômica para a cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, [s.l.], v. 108, n. 1, p. 81-83, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/S7rhCRLnYjVmCDfTrdSYTDs/?lang=pt#>. Acesso em: 19 set. 2023.
- BARBOZA, C. M. S. *et al.* A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. *Revista Transformar*, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 562-698, 2020. Disponível em: <http://www.fsj.edu.br/transformar/index.php/transformar/article/view/348/234>. Acesso em: 19 set. 2023.
- BBC NEWS. Doença Falciforme: 'Não sabia mais o que era não sentir dor', diz paciente curado após tratamento genético pioneiro. *Portal G1*, [s.l.], 20 de março de 2022. Disponível em: <https://g1.globo.com/olha-que-legal/noticia/2022/03/20/doenca-falciforme-nao-sabia-mais-o-que-era-nao-sentir-dor-diz-paciente-curado-apos-tratamento-genetico-pioneiro.ghtml>. Acesso em: 26 abr. 2023.
- BERGEL, S. D. O impacto ético das novas tecnologias de edição genética. *Rev. Bioét.*, [s.l.], v. 25 n.3, p. 454-461, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/sdjql69BjztwzyMJ39rv63K/?lang=pt>. Acesso em: 19 set. 2023.
- BVS. Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciências da Saúde (Clivagem do DNA). *DeCS/MeSH*, 2007. Disponível em: https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=52473&filter=ths_termall&q=clivagem. Acesso em: 11 maio. 2023.
- BRASIL. [Constituição (1988)]. *Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988*. Brasília, DF: Presidência da República, 1988. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 19 set. 2023.
- BRASIL. *Recomendação CFM n. 1/2016*. Dispõe sobre o processo de obtenção de consentimento livre e esclarecido na assistência médica. Brasília: CFM, 2016. Disponível em: https://portal.cfm.org.br/images/Recomendacoes/1_2016.pdf. Acesso em: 8 maio 2023.
- CASABONA, C. M. R. Consideraciones jurídicas sobre los procedimientos experimentales de mejora (enhancement) en neurociencias. *Percurso Acadêmico*, Belo Horizonte, v. 3, n. 5, p. 80-107, 2013. Disponível em: <https://periodicos.pucminas.br/index.php/percursoacademico/article/view/6258/5773>. Acesso em: 19 set. 2023.
- CASTAÑEDA, L. A. Eugenia e casamento. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, [s.l.] v. 10, n. 3, p. 901-930, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/hcsm/a/JvmYk6Rbgt8Jn8J48vVGZLP/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 set. 2023.

CLEMENTE, G. T. Modulação gênica em embriões humanos. *Actualidad jurídica iberoamericana*, [s.l.], n. 9, p. 202-223, 2018. Disponível em: <https://idibe.org/wp-content/uploads/2018/11/202-223.pdf>. Acesso em: 20 set. 2023.

CONTAIFER, J. Técnica de edição de genes reverte cegueira de duas pessoas nos EUA. *Metrópoles*, [s.l.], 2021. Disponível em: <https://www.metropoles.com/saude/tecnica-de-edicao-de-genes-reverte-cegueira-de-duas-pessoas-nos-eua>. Acesso em: 22 abr. 2023.

CYRANOSKI, D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. *Nature*, [s.l.], v. 539, n. 7630, 2016. Disponível em: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA471282615&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=00280836&p=HRCA&sw=w&userGroupName=anon%7Eaa327303&aty=open-web-entry>. Acesso em: 20 set. 2023.

DARWIN, C. *A origem das espécies e a seleção natural*. Tradução: E. N. Fonseca. Curitiba: Hemus/Novo Século, 2000.

DEL CONT, V. Francis Galton: eugenia e hereditariedade. *Scientiae Studia*, [s.l.] v. 6, n. 2, p. 201-218, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ss/a/nCZxGgFhN8MVtq8C9kVCPwb/>. Acesso em: 20 set. 2023.

DINIZ, M. M. P.; DINIZ, L. M. P. Edição de genomas pelo sistema CRISPR-CAS e suas aplicações: questões éticas e jurídicas no contexto brasileiro e outros exemplos. *Immunity*, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2012. Disponível em: <http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/socialsciencesproceedings/ienbio/2019-ENBIO-GT-08.pdf>. Acesso em: 4 abr. 2023.

FARIA, A. CRISPR/CAS9: Edição do DNA e o tratamento de doenças. *Blog Mendelics*, [s.l.], 2022. Disponível em: <https://blog.mendelics.com.br/crispr-cas9-edicao-do-dna-e-o-tratamento-de-doencas/#:~:text=O%20CRISPR%2FCas9%20tem%20um,e%20o%20HIV%2C%20por%20exemplo.> Acesso em: 28 dez. 2022.

FERREYRA, K. A. Consideraciones éticas sobre CRISPR/Cas9: Uso terapéutico en embriones y futura gobernabilidad. *Revista de Bioética y Derecho*, [s.l.], n. 54, p. 121-138, 2022. DOI: 10.1344/rbd2021.54.36115. Disponível em: <https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/36115>. Acesso em: 4 mar. 2023.

FURTADO, R. N. Edição genética: riscos e benefícios da modificação

do DNA humano. *Rev. Bioét.*, Brasília, v. 27, n. 2, p. 223-233, 2019. DOI: 10.1590/1983-80422019272304. Disponível em: www.scielo.br/j/bioet/a/jFptVvKR7RJHWXwmsKpZFrh. Acesso em: 4 mar. 2023.

GALLAGHER, J. Cientistas conseguem 'apagar' doença cardíaca genética com edição de DNA. *BBC News Brasil*, [S.l.], 2 de agosto de 2017. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-40808728>. Acesso em: 22 abr. 2023.

GALTON, F. Restriction in marriage. *Sociological Papers*, [s.l.], v. 2, p. 3-13, 49-51, 1906. Disponível em: <https://www.galton.org/bibliography/index.html>. Acesso em: 22 maio. 2023.

GORVETT, Z. As perigosas mutações genéticas acidentais que podem mudar o futuro da humanidade. *BBC News Brasil*, [S.l.], 5 de junho de 2021. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/vert-fut-56903276>. Acesso em: 22 abr. 2023.

GODINHO, A. M. A responsabilidade civil dos profissionais de saúde pelo dano derivado do desrespeito à autonomia dos pacientes. *Migalhas*, [s.l.], 30 de março de 2023. Disponível em: <https://www.migalhas.com.br/coluna/migalhas-de-responsabilidade-civil/383886/responsabilidade-pelo-dano-do-desrespeito-a-autonomia-dos-pacientes>. Acesso em: 22 abr. 2023.

GOLDIM, J. R. *Clonagem: aspectos biológicos e éticos*. Porto Alegre: UFRGS, 2003. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/clone.htm>. Acesso em: 8 maio. 2023.

GRINFELD, S; GOMES, R. G. C. Células tronco: um breve estudo. *Odontologia Clínico-Científica*, v. 7, n. 1, p. 29-33, mar. 2008.

HUXLEY, A. *Admirável mundo novo*. São Paulo: Globo, 2014.

KEHL, R. *Lições de eugenia*. Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1929.

KNOTT, G. J.; DOUDNA, J. A. CRISPR-Cas guides the future of genetic engineering. *Science*, [s.l.], v. 361, n. 6405, p. 866-869, 2018. Disponível em: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.aat5011>. Acesso em: 20 set. 2023.

LEMES, R. P. Princípios da Edição Gênica. *Academia.edu*, [s.l.], p. 01-18, 2017. Disponível em: https://www.academia.edu/36055783/Princ%C3%ADpios_da_Edi%C3%A7%C3%A3o_G%C3%AAnica. Acesso em: 24 maio. 2023.

LISBOA, R. A. R. *Morfologia dos gâmetas, fertilização in vitro, divisão celular e formação de pólipos de *Catostylus tagi* (Cnidaria: Catostylidae)*. 2018. Dissertação (Mestrado em Biologia Marinha) - Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro, Portugal, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/231952619.pdf>. Acesso em: 22 abr. 2023.

LÓPEZ BARONI, M. J. Las tres Europas ante la encrucijada genómica. *Revista de Bioética y Derecho*, [s.l.], n. 47, p. 77-92, 2019. DOI: 10.1344/rbd2019.0.28937. Disponível em: <https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/28937>. Acesso em: 4 mar. 2023.

LUCCHESI, M. E. C. *A edição genética humana e as interfaces com o direito ambiental brasileiro*. 2022. Dissertação (Mestrado em Direito) - Centro de Ciências Jurídicas, Universidade de Caxias do Sul, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ucs.br/xmlui/bitstream/handle/11338/10760/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20Maximiliano%20Evaristo%20de%20Castro%20Lucchesi.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 22 abr. 2023.

MARFANY, G. Interrogantes y retos actuales de la edición genética. *Revista de Bioética y Derecho*, [s.l.], n. 47, p. 17-31, 2019. DOI: 10.1344/rbd2019.0.28551. Disponível em: <https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/28551>. Acesso em: 4 mar. 2023.

MENDONÇA, B. O. *Edição genética: impactos éticos e jurídicos*. 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) - Faculdade de Direito, Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://adelpha-api.mackenzie.br/server/api/core/bitstreams/dc64e703-d9a1-43e1-9f8e-fb92c391ceae/content>. Acesso em: 22 set. 2023.

MICHEL, J. *Hospitais Universitários e a Pós-Graduação Médica*. Disponível em: https://eventos.cfm.org.br/images/stories/PDF/ensinomedico_mariadopatrocínio.pdf. Acesso em: 26 abr. 2023.

MILLER, J. Novartis's pricing might be tested with costly eye therapy. *Thomson Reuters News*, [s.l.], Seção: Health Care & Pharma, 23 de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.reuters.com/article/us-novartis-luxturna-idUSKCN1NSOFM>. Acesso em: 11 maio. 2023.

BRASIL. Ministério da Educação. *Sobre os Hospitais Universitários Federais*. Brasília: Ministério da Educação, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/sobre-os-hospitais-universitarios-federais>. Acesso em: 26 abr. 2023.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE. *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press, 2017. DOI: 10.17226/24623. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/24623/human-genome-editing-science-ethics-and-governance>. Acesso em: 8 maio. 2023.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Nucleotídeos e Ácidos Nucleicos. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. 7. ed. [S.l.]: Artmed, 2018, p.281-312. 2018. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/6222497/mod_resource/content/1/Guia%20de%20estudos%20aula%209%2C%20acidos%20nucleicos.pdf. Acesso em: 26 set. 2023.

KFOURI NETO, M.; NOGAROLI, R. Responsabilidade Civil pelo Inadimplemento do Dever de Informação na Cirurgia Robótica e Telecirurgia: uma abordagem de Direito comparado (Estados Unidos, União Europeia e Brasil). *Revista Científica da Academia Brasileira de Direito Civil*, Rio de Janeiro, v. 3, n. 2, 2020.

Disponível em: <https://abdc.emnuvens.com.br/abdc/article/view/43>. Acesso em: 22 set. 2023.

NOHAMA, N. CRISPR: entre a esperança e a agonia. *Revista IHU on-line*, São Leopoldo, 2018. Disponível em: <https://www.ihu.unisinos.br/categorias/188-noticias-2018/585255-crispr-entre-a-esperanca-e-a-agonia>. Acesso em: 22 set. 2023.

O GLOBO. Terapia gênica é revolucionária para doenças genéticas, mas custos são inacessíveis. *O Globo*, [s.l.], 2021. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/saude/terapia-genica-revolucionaria-para-doencas-geneticas-mas-custos-sao-inacessiveis-25050737>. Acesso em: 8 de maio. 2023.

PLUVINAGE, J. F. *et al.* Tecnologia inova na edição de genes e desafia limites éticos. *Cienc. Cult.*, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 20-22, 2018. DOI 10.21800/2317-66602018000100007. Disponível em: <http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v70n1/v70n1a07.pdf>. Acesso em: 22 set. 2023.

PORTAL FGV. Retrospectiva 2022: Mapa da nova pobreza revela que 29,6% dos brasileiros têm renda familiar inferior a R\$ 497 mensais. *Portal FGV*, [s.l.], 18 de julho de 2022. Disponível em: <https://portal.fgv.br/noticias/retrospectiva-2022-mapa-nova-pobreza-revela-296-brasileiros-tem-renda-familiar-inferior-r>. Acesso em: 26 abr. 2023.

QI, L. S. *et al.* Repurposing CRISPR as an RNA-guided platform for sequence-specific control of gene expression. *Cell*, [s.l.] v. 152, n. 5, p. 1173-1183, 2013. DOI 10.1016/j.cell.2013.02.022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664290/>. Acesso em: 22 set. 2023.

REALE, M. *Lições Preliminares de Direito*. 27. ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2013.

REDMAN, M. *et al.* What is CRISPR/Cas9?. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, [s.l.], v. 101, n. 4, p. 213-215, 2016. DOI 10.1136/archdischild-2016-310459. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975809/>. Acesso em: 22 set. 2023.

REIS, E. V. B.; OLIVEIRA, B. T. CRISPR-Cas9, biossegurança e bioética: uma Análise Jusfilosófica-Ambiental da Engenharia Genética. *Veredas do Direito - Direito Ambiental e Desenvolvimento Sustentável*, Belo Horizonte, v. 16, n. 34, p. 123-152, 2019. DOI 10.18623/rvd.v16i34.1490. Disponível em: <http://revista.domhelder.edu.br/index.php/veredas/article/view/1490>. Acesso em: 22 set. 2023.

SANDEL, M. J. *Contra a perfeição: ética na engenharia genética*. Tradução: Ana Carolina Mesquita. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 2013.

SANTALO, J. La mejora genética humana en los tiempos del CRISPR/Cas9. *Revista de Bioética y Derecho*, [s.l.], n. 47, p. 33-41, 2019. DOI: 10.1344/rbd2019.0.28376. Disponível em: <https://revistes.ub.edu/index.php/RBD/article/view/28376>. Acesso em: 4 mar. 2023.

SARMENTO, D. *Dignidade da pessoa humana: conteúdo, trajetórias e metodologia*. Belo Horizonte: Fórum, 2016.

SGANZERLA, A.; PESSINI, L. Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. *Saúde em Debate*, Rio de Janeiro, v. 44, n. 125, p. 527-540, 2020. DOI 10.1590/0103-1104202012519. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8z84LrTTPq6Xzr77D3jtWDG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 set. 2023.

SILVA, C. C. Doenças Monogênicas: Contribuição mendeliana. Goiás: PUC Goiás. p. 1-44. Disponível em: <https://professor.pucgoias.edu.br/SiteDocente/admin/arquivosUpload/8948/material/Gen%C3%A9tica%20-%20Heran%C3%A7a%20Monog%C3%AAnica.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2023.

ZAMBON, A. F. *et al.* Tecnologia CRISPR-Cas9: uma revisão acerca de perspectivas terapêuticas no câncer de pulmão e considerações para aplicação na transgenia humana. In: *Congresso Internacional em Saúde*, 8., 2021, Ijuí. *Anais [...]*. Ijuí: UNIJUÍ, 2021. Disponível em: <https://www.publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/conintsau/article/view/19025>. Acesso em: 22 abr. 2023.