REVISÃO DA LITERATURA

A ÉTICA RELACIONADA A EDIÇÃO DE GENES EM HUMANOS NA TÉCNICA DE CRISPR-CAS9

ETHICS RELATED TO GENE EDITING IN HUMANS IN THE CRISPR-CAS9 TECHNIQUE

Autor: Isabella de Goes Gomes[1], Rômulo Tadeu Dias de Oliveira[2]

Afiliação: 1. Discente do curso de Biomedicina na Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP – Brasil; 2. Professor adjunto Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP – Brasil.

2/2022

RESUMO

Introdução: Desde a descoberta do DNA, a engenharia genética vem se expandido. Através de estudos voltados para essa área, pesquisadores descobriram a CRISPR, molécula de RNA advinda do sistema de defesa de bactérias, e a Cas9, endonuclease que corta o DNA no lugar indicado pela molécula, fazendo com que a CRISPR-Cas9 seja capaz de editar genes humanos e com isso, travar batalhas éticas no meio científico. **Objetivo:** O presente trabalho busca avaliar a questão ética relacionada ao uso da técnica de CRISPR-Cas9 em humanos, considerando impactos que podem ser causados na geração atual e futura. **Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed e Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Google Acadêmico e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. **Conclusão:** Nenhuma tecnologia é aperfeiçoada a ponto de não apresentar erros. Mesmo que a CRISPR-Cas9 disponha de vantagens, os conflitos éticos colocam em risco o seu uso, necessitando da realização de novos testes e pesquisas, para que sua utilização seja feita somente no tratamento de doenças e não em casos que violarem o caráter e a ética humana.

Palavras-chave: CRISPR-CAS9, EDIÇÃO GENÉTICA EM HUMANOS, ÉTICA E CRISPR-CAS9.

ABSTRACT

Introduction: Since the discovery of DNA, genetic engineering has expanded. Through studies focused on this area, researchers discovered CRISPR, an RNA molecule from the defense system of bacteria, and Cas9, an endonuclease that cuts DNA in the place indicated by the molecule, making CRISPR-Cas9 capable of editing human genes and with that, to fight ethical battles in the scientific environment. **Objective:** The present work seeks to evaluate the ethical issue related to the use of the CRISPR-Cas9 technique in humans, considering impacts that may be caused in the current and future generations. **Methods:** A narrative review of the literature was performed. The search for scientific articles was performed in a non-systematic way in the Medlars Online International Literature (MEDLINE) databases via PubMed and Scientific Electronic Library Online (Scielo), Google Scholar and VHL – Virtual Health Library. **Conclusion:** No technology is perfected to the point of not having errors. Even though CRISPR-Cas9 has advantages, ethical conflicts put its use at risk, requiring new tests and research to be carried out, so that its use is made only in the treatment of diseases and not in cases that violate the character and the human ethics.

Keywords: CRISPR-CAS9, HUMAN GENE EDITION, ETHICS AND CRISPR-CAS9

INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre o genoma humano vem sendo cada dia mais explorado pelo homem. Desde Gregor Mendel, conhecido como 'pai' da genética moderna pelo seu trabalho com ervilhas, que se tornou a base sobre os estudos de hereditariedade, até descobertas como o DNA e o DNA recombinante, que permite cortar e recolar a cadeia do ácido desoxirribonucleico, originando inúmeras pesquisas, fazendo com que o homem desenvolvesse tecnologias inovadoras e, segundo Wilmar Luiz Barth, impulsionasse os esforços de novas ciências, chegando ao que se conhece hoje por engenharia genética. [1]

De acordo com Stella Martínez "Engenharia genética compreende a totalidade das técnicas dirigidas a alterar ou modificar a carga hereditária de alguma espécie, seja com o fim de superar enfermidades de origem genética (terapia genética), ou com o objetivo de produzir modificações ou transformações com fins experimentais, isto é, de lograr (a concepção de) um indivíduo com características até esse momento inexistentes na espécie (manipulação genética)". Portanto, pode-se dizer que existem os dois lados da moeda quando o assunto em pauta é a edição de genes em *homo sapiens*. Atualmente, dispomos de inúmeras técnicas que possibilitam a manipulação de genes, sendo a CRISPR-Cas9 (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas, do inglês Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) a mais discutido pelo seu potencial de agir diretamente em genes, sendo para retirar uma sequência defeituosa ou mesmo para modificar uma característica prévia em detrimento de outra considerada melhor.[2-3]

Por intermédio do estudo dos mecanismos de defesa das bactérias, pesquisadores descobriram o CRISPR, uma molécula de RNA que apresenta uma sequência complementar à sequência alvo contra a qual é dirigida; e a Cas9, endonuclease que corta o DNA no lugar indicado pela molécula de RNA. [4] O primeiro estudo foi realizado por Yoshizumi Ishino na década de 80, onde foi identificado sequências repetidas com as mesmas características no genoma da bactéria *Escherichia coli*. Em 1983, Mojica encontrou uma estrutura com múltiplas cópias de uma sequência palindrômica que não se parecia com outras sequências de outras bactérias em fragmentos de DNA. Ele então nomeou CRISPR e relatou que essas sequências correspondiam a fragmentos dos genomas de bacteriófagos, hipotetizando CRISPR ser um mecanismo de defesa adaptativo. [5-6]

Anos depois, pesquisadores começaram a estudar o mecanismo da CRISPR para a edição de genomas. Em 2015, cientistas chineses utilizaram desta técnica pela primeira vez para modificação genética em embriões.[5] Com a descoberta desse método, surge um entusiasmo para sua utilização no tratamento de doenças humanas de origem genética. No entanto, apesar dos inúmeros benefícios que podem resultar desta tecnologia, já que grande parte da população mundial sofre de doenças genéticas, ainda se deve conter este entusiasmo e ter calma, visto que tal mecanismo ao mesmo tempo que seria benéfico a ciência e a medicina, poderia levar a consequências e prejuízos a longo prazo, como mutações e alterações definitivas no DNA, podendo impactar tanto a geração atual quanto a geração futura, trazendo inquietações éticas graves.

Devido ao fato da CRISPR-Cas9 ser de fácil acesso e baixo custo, aliado a possibilidade de trazer avanços além da área médica, como por exemplo na agricultura e na biotecnologia, a demanda por esta técnica tem aumentado cada vez mais, impulsionando o seu crescimento no mercado. Em março de 2021, um financiamento da série C de 115 milhões de dólares foi concluído pela Caribou Biosciences, Inc, uma das principais empresas atuantes no cenário competitivo do mercado e que trabalha na edição de genoma CRISPR em estágio clínico. Com o investimento nessa tecnologia, a tendência é de que o mercado cresça cada vez mais, assim como as aplicações governamentais na área da pesquisa.[7]

O fato de que o futuro da civilização humana seria diretamente afetada pela CRISPR-Cas9 por suas alterações que podem vir a ser irreversíveis devido ao conhecimento ainda escasso em certas áreas, colocando em risco a bioética e a biossegurança, levanta a questão de que nem tudo o que é tecnicamente possível de ser realizado é eticamente desejável.[8] O presente trabalho busca avaliar a questão humana e ética relacionada ao uso da técnica de CRISPR-Cas9 em humanos, levando em consideração impactos que podem ser causados tanto na geração atual quanto na geração futura que poderá sofrer sequelas deixadas pelo uso do método.

MÉTODOS

Para elaboração desse estudo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados Medlars Online International Literature (MEDLINE) via PubMed e Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Google Acadêmico e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram ‘‘CRISPR-Cas9’’; ‘‘Edição genética em humanos’’; ‘‘Ética e CRISPR-Cas9’’ nos idiomas português e inglês encontrados por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com a finalidade de encontrar artigos científicos que descrevam a técnica de CRISPR-Cas e aborde seus usos e delimitações diante da questão ética envolvida no uso da engenharia genética em humanos. Artigos que não se enquadravam na temática foram descartados e artigos que continham informações sobre a técnica de edição de genomas e a bioética foram selecionados para coleta de informações.

DESENVOLVIMENTO

CRISPR-Cas9

O campo da genética e consequentemente da engenharia genética tem sido cada vez mais explorado pelo homem, visto que tal área possui um leque de possibilidades indo desde o estudo de doenças hereditárias até a busca pelo padrão estético considerado ‘‘perfeito’’ pela sociedade.

O ácido desoxirribonucleico, além de conter fosfato e pentose, é composto por bases nitrogenadas, denominadas de Citosina (C), Guanina (G), Timina (T) e Adenina (A) sendo a A anexada na T e a G anexada na C. Essas bases são responsáveis pela informação genética propriamente dita, ou seja, informam a sequência de aminoácidos na proteína. [1] O gene com a informação genética contido em

cada molécula de DNA, quando em conjunto, é chamado de genoma, que por sua vez, quando submetido a novas combinações transforma o organismo alterado em um transgênico. [1]

Dentro dos avanços da engenharia genética, em 1987 em Osaka no Japão, foi descoberto o que hoje em dia é denominado de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas, o CRISPR. Primeiramente visto no genoma da bactéria *Escherichia coli*, o CRISPR começou a ser estudado e anos depois foi encontrado no genoma de outras bactérias e arqueias, fato que propôs aos pesquisadores que seria uma característica evolutiva. [5]

Já no ano de 2002, na Holanda, os Cas (Crispr associated) que codificam proteínas e atuam em conjunto da CRISPR foram identificados e trouxeram uma nova visão para a CRISPR, fazendo com que pesquisas fossem aprofundadas e anos depois, mais especificamente em 2005, fosse descoberta a Cas9, nuclease que atua cortando as duas fitas do DNA em um trecho específico. [5]

Ainda em 2005, a Danisco, empresa alimentícia dinamarquesa que controla a fermentação de laticínios e produz culturas-mães para iogurtes e queijos através de bactérias, se dispôs a pesquisar sobre os mecanismos de defesa bacteriológicos. Seus pesquisadores, tendo como base os materiais já escritos sobre a CRISPR, utilizaram de uma ferramenta de biologia computacional para procurar a sequência da CRISPR no banco de dados que a empresa continha sobre as bactérias que ali eram utilizadas, comparando suas sequências genéticas com as dos vírus que as atacavam. Assim, foi visto que a CRISPR compõe um sistema de defesa das bactérias contra organismos invasores, integrando seu material genético ao do vírus e agindo como uma espécie de ‘‘memória’’. [5] A memorização da sequência genética do invasor será transcrita numa molécula de RNA, que quando processada dará origem a uma curta cadeia de crRNA (CRISPR RNA), responsável por orientar a Cas9 até o DNA alvo, impedindo que o hospedeiro seja reinfectado. [9]

CRISPR-Cas9 – Classificação do tipo II

O sistema de CRISPR possui diferentes tipos de classificação, sendo os tipos I, II e III os principais, se diferenciando pelo seu mecanismo de ação no processo de memorização e pela proteína Cas utilizada. O CRISPR-Cas9 do tipo II, estudado pela norte-americana Jeniffer Doudna em colaboração com a francesa Emanuelle Charpentier, dupla que venceu o primeiro Nobel de Quimíca dedicado exclusivamente a mulheres, é um complexo adaptado e advindo do material genético da bactéria *Streptococcus pyogenes*. Nele, ocorre a fusão do crRNA com o tracRNA (transativador do RNA CRISPR, do inglês *Trans-activating* CRISPR RNA), dando origem ao que se é chamado de sgRNA do inglês *single guide RNA*, que tem como função guiar a Cas9 para lugares específicos do genoma, agindo por meio do pareamento de bases. [9-11]

No livro ‘‘A decodificadora’’, o biográfo Walter Isaacson relata de forma cronológica os acontecimentos que levaram Jeniffer Doudna até a parceria com Emannuelle Charpentier e a então descoberta da CRISPR-Cas9 como ferramenta de edição de genes. A narrativa descreve o fato de que quando Doudna se deu conta de que era possível programar a Cas9 para que a mesma pudesse fazer com

que um RNA-guia cortasse a parte desejada de um DNA, percebeu que havia desenvolvido um meio de reescrever o código da vida.[12]

CRISPR-Cas9 - Utilização e efeitos colaterais

Com o estudo e desenvolvimento dessa técnica em pesquisas laboratoriais, surgiu a possibilidade da sua utilização em possíveis tratamentos para doenças de origem genética por intermédio da terapia gênica, que equivale a substituição de um gene ‘‘defeituoso’’, ou seja, que contém propriedades patológicas para um considerado saudável. [10]

De acordo com Gonçalves et. al (2022) “sucessos pontuais já solidificam a viabilidade de tratamentos por terapia gênica na prática clínica, sendo uma forma alternativa para pacientes com doenças congênitas ou desordens monogênicas e câncer, especialmente quando as intervenções farmacológica ou cirúrgica não apresentam bons resultados”. Portanto, a utilização da CRISPR-Ca9 com a finalidade da resolução de desordens genéticas passa a ser não apenas uma esperança mas uma possibilidade real de que tratamentos que até então são desconhecidos perante a medicina, passem a existir e beneficiar os portadores de doenças genéticas.[13]

A manipulação genética, porém, também possuí efeitos colaterais assim como qualquer medicamento ou tratamento e além de trazer modificações permanentes no genoma do indivíduo tratado e consequentemente daqueles que serão seus sucessores na linhagem germinativa, também possui alterações que ocorrem fora do locus alvo, mesmo esses acontecendo com uma menor frequência. [14]

Para resolver os chamados efeitos *off-target*, o sistema de CRISPR-Cas9 tem passado por alterações que visam o deixar mais específico e mais eficiente para atingir a sequência alvo, que deveria ser correspondida por apenas uma sequência nucleotídica contendo uma região PAM (*Protospacer Adjacent Motifespecífica)* específica, porém, o PAM possui mais de uma sequência que pode ativar a mesma nuclease. Quando se trata das Cas9, a sequência a ser reconhecida é a ‘‘NGG’’, porém, a enzima também pode reconhecer a ‘‘NAG’’, fato que não deixa de acontecer, ainda que seja visto com menos regularidade. [15]

Apesar do foco da CRISPR-Cas9 para o futuro ser sua atuação *in vivo*, sendo introduzida diretamente em embriões e podendo alterar todas as células do organismo, inclusive fazendo com que essa característica seja hereditária, a técnica também possui a possibilidade de atuar *ex vivo*, sendo primeiramente injetada nas células em cultura e depois transportada para o ser humano, podendo aumentar a quantidade de células corrigidas através de reprogramação celular. [15]

É claro o fato de que a CRISPR-Cas9 ainda possui falhas e efeitos que podem ser de longo prazo, no entanto, no âmbito das terapias, medicações ou tecnologias que atuem a favor da saúde, é raro encontrar algo que seja 100% livre de danos colaterais, portanto, os riscos e benefícios devem ser colocados na balança. Uma das grandes vantagens da CRISPR é seu baixo custo e relativa facilidade de utilização, o que no mercado da genética é um avanço considerável, assim como o mapa genômico que

na década de 1980 chegava a custar 100 milhões de dólares e hoje em dia pode ser adquirido por cerca de 1.500 dólares. [16-17]

CRISPR-Cas9 – Testes e possibilidades

Em experimentos realizados utilizando a técnica de CRISPR-Cas9 para compreender e tratar patologias humanas, um dos exemplos mais relevantes foi o seu uso para a eliminação do genoma de HIV-1 de células TCD4 humanas infectadas de forma latente, resultando na inibição da infecção em células cultivadas e suprimindo a replicação viral *ex vivo* em células do sangue periférico, sem causar genotoxidade no DNA. [18] Além da pesquisa sobre o tratamento do HIV, mais ensaios foram realizados, como por exemplo a utilização do CRISPR-Cas 9 no estudo dos diversos tipos de cânceres e propostas terapêuticas, edição *in-vivo* de camundongos portadores da tirosinemia hereditária 1, a utilização do CRISPR-Cas 9 para a cura da catarata e entre outros, tendo todos eles resultados positivos. [18]

Apesar dos testes terem bons resultados, a realidade de que a CRISPR ainda é uma técnica muito recente faz com que os seus impactos a longo prazo principalmente no material genético de embriões humanos e consequentemente nas suas gerações posteriores, sejam desconhecidos até o momento do nascimento, levando em consideração a formação de mosaicos genéticos por conta de uma provável mitose antes da edição completa da CRISPR-Cas9 no alvo. [18]

Com vantagens e desvantagens, o maior dilema levado em consideração quando se trata do uso da técnica de CRISPR-Cas9 é o bioético, impasse esse que já está presente dentro da biotecnologia e da engenharia genética há muito tempo, debatida por exemplo no Projeto Genoma Humano, na criação de transgênicos e principalmente na clonagem. [19]

As diversas possibilidades e o fácil acesso faz com que a comunidade científica coloque seus olhos sobre a CRISPR de uma maneira mais cuidadosa, tratando-a como perigosa e tentando estabelecer limites para aqueles que a utilizam. Porém, o uso indevido desse mecanismo já vem sendo feito, é possível ter acesso a kits de CRISPR-Cas9 vendidos de maneira online contendo toda a instrumentação necessária para a realização da manipulação genética. [19]

O medo maior, porém, não vem da utilização da CRISPR-Cas9 por leigos mas sim pelos próprios cientistas que buscam sempre estar um passo a frente dos demais, colocando suas necessidades individuais acima das condições sociais e culturais e podendo vir a utilizar uma tecnologia tão promissora de maneira irresponsável e criminosa. [19] A realidade de que a CRISPR-Cas9 é capaz de redesenhar o genoma humano e como já citado anteriormente, de acordo com Jeniffer Doudna, reescrever o código da vida, faz com que a técnica se torne uma ferramenta não apenas científica, mas também sociocultural, afetando até gerações futuras.[19]

Ética

Levando em consideração o fato de que a CRISPR-Cas9 tem potencial não somente para agir na cura de doenças genéticas, mas também na manipulação de características humanas, sendo elas de

caráter físico e não patológico, surge o questionamento sobre o limite do uso dessa técnica, até onde o ser humano iria para dominar a natureza e os outros homens? [20]

Ingo Wolfgang Sarlet conceitua a dignidade do ser humano da seguinte maneira: ‘‘A qualidade intrínseca e distintiva reconhecida em cada ser humano que o faz merecedor do mesmo respeito e consideração por parte do Estado e da comunidade, implicando, nesse sentido, um complexo de direitos e deveres fundamentais que asseguram à pessoa tanto contra todo e qualquer ato de cunho degradante e desumano, como venham a lhe garantir as condições existenciais mínimas para uma vida saudável, além de propiciar e promover sua participação ativa e corresponsável nos destinos da própria existência e de vida em comunhão com os demais seres humanos’’. [20]

Sendo assim, pode-se dizer que o genoma de cada ser vivo compõe parte de sua dignidade, que seria automaticamente danificada em caso de alteração para fins de aperfeiçoamento fenótipo, visto que a espécie humana, assim como as demais espécies, passou por inúmeras mutações até chegar no cenário atual, construído pela evolução natural. [20]

O uso da CRISPR-Cas9 em embriões humanos promove diversas aquietações na comunidade científica, uma vez que, além do seu possível uso em casos que não requerem uma cura para doenças genéticas e sim um ‘‘melhoramento’’ estético, os riscos e consequências seriam repassados para a próxima geração, tornando o uso da tecnologia ainda mais grave nessa ocasião. [21]

Ética e contexto histórico

Colocando em pauta o uso da CRISPR para um possível ‘‘aperfeiçoamento’’ da espécie humana, ressurge um assunto que obteve grande destaque durante a Segunda Guerra Mundial e é considerado uma das maiores atrocidades já cometidas ao longo da história humana, a chamada eugenia.[22]

Na Alemanha nazista, liderada por Adolf Hitler, a eugenia se manifestou por uma ideia de supremacia nacionalista e racial, seguida de genocídio. Na sociedade atual, a chamada ‘‘eugenia liberal’’, defende que o melhoramento genético não deve ser coercitivo, e a escolha de características que serão dadas ao embrião e melhorarão sua capacidade, seja feita pelos pais. Porém, a ideia principal de eugenia continua sendo a mesma: o melhoramento genético para a criação de uma raça superior, fato que levanta a dúvida: a sociedade está mesmo caminhando para um dos seus maiores avanços no âmbito da engenharia genética, ou está regredindo para uma das épocas mais obscuras da história?. [22]

Com os escândalos ocorridos no passado em busca de uma raça humana ‘‘pura’’, principalmente durante a Segunda Guerra Mundial, a criação de diretrizes internacionais sobre bioética e que visavam defender aqueles que seriam submetidos a pesquisas, fez-se necessário. Dentro desse âmbito, o Código de Nuremberg foi desenvolvido em 1947, após o julgamento de médicos nazistas. [23] Diante o Tribunal Militar de Nuremberg, os médicos nazistas acusados alegaram que o bem do Estado tem procedência sob o bem do indivíduo, não levando em consideração o fato de que o médico tem a obrigação de em primeiro lugar não fazer mal ao seu paciente. Com isso, o Código de Nuremberg foi elaborado para

proteger os voluntários de uma pesquisa, estabelecendo 10 princípios de defesa para um paciente falante e com autonomia para decidir o melhor para si, podendo agir em consequência.[24]

Em 1964, a Declaração de Helsinque foi elaborada e revisada nos anos de 1975, 1983, 1989 e 2000, ampliando os conceitos bioéticos do Código de Nuremberg, detalhando a aplicação de tais ideias para os voluntários de pesquisas clínicas e alegando que o bem-estar do paciente sempre deve estar acima dos interesses da ciência e da sociedade. [23]

Ética – Bebês geneticamente modificados

Mesmo com tais princípios de defesa do paciente estabelecidos, em novembro de 2018, a comunidade cientifica se chocou com um cientista chinês. Ji Anku He anunciou pela primeira vez o nascimento de bebês geneticamente modificados pelo sistema de CRISPR-Cas9, a técnica foi utilizada no óvulo da mãe no procedimento de fertilização *in vitro*, sendo aplicada imediatamente após a fusão do óvulo com o esperma e portanto, fazendo com que todas as alterações genéticas ali introduzidas passem a ser de caráter hereditário. [23] O risco altíssimo assumido pelo cientista e pela equipe que participou do procedimento se fez presente principalmente pelos experimentos que utilizam a técnica serem totalmente prematuros e a existência da possibilidade do aparecimento de mutações não desejadas (efeitos off-target) no genoma dos bebês que viriam a se formar, serem esperados. [23]

O escândalo causado na comunidade médica por conta de tal acontecimento teve início em 2017, quando Ji Anku He anunciou nas mídias sociais o recrutamento de casais voluntários para a produção de crianças geneticamente modificadas e resistentes ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), fato inédito na China, visto que pessoas portadoras da doença são impedidas de realizar o procedimento de fertilização *in vitro* no país. [23] Uma das condições para o recrutamento do casal, seria que ambos possuíssem um diploma de graduação superior, para que obtivessem formação acadêmica suficiente para entender os ricos e os fundamentos científicos ali utilizados, além da condição do homem ser HIV positivo e a mulher HIV negativo, para que assim exista o risco da criança gerada ser portadora do vírus. [23]

O nascimento das gêmeas denominadas pela comunidade científica como Nana e Lulu, mostrou que apenas uma delas (Nana) poderá ter uma possível proteção contra o vírus do HIV no futuro, pois teve as duas cópias do gene CCR5 (receptor conhecido na superfície celular por onde o vírus se liga na célula) inativada, no caso de Lulu, apenas uma das cópias do gene foi inativada, não sendo suficiente para uma futura imunidade ao HIV. [23] O manuscrito feito por He após a realização do procedimento teve acesso concebido apenas a alguns cientistas e foi considerado, por um cardiologista americano e professor de medicina da Universidade de Pensilvânia Kiran Musunuru, como um ‘‘fiasco ético histórico’’, levando em consideração o fato de que os pesquisadores não poderiam alegar certeza de que a técnica de CRISPR-Cas9 não geraria nenhuma mutação não desejada, além da permissão do comitê de ética do hospital onde o experimento foi realizado ser de qualidade questionável. [23]

Após a repercussão do caso, He foi condenado a prisão domiciliar seguida de uma sentença de 3 anos de prisão. Atualmente, a permissão para a edição de genes em células embrionárias humanas varia conforme o país e a sua utilização para fins não reprodutivos é permitida em países como EUA, Reino Unido e China, sendo proibida em dezenove países, dentre eles o Canadá e a Suíça, além destes, existem países que assumem um posicionamento intermediário em relação ao assunto, como por exemplo a Rússia. [23] No Brasil, a prática de atividades de engenharia genética envolvendo células germinativas e embriões humanos se faz vetada pela Lei da Biossegurança (n°11.105/2005), considerando crime qualquer ato que viole o material genético humano *in vivo* sem a finalidade de reverter um gene patologicamente defeituoso. [25]

Em Novembro de 2018, a Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos, a Academia Nacional de Medicina dos Estados Unidos, a Sociedade Real do Reino Unido e a Academia de Ciências de Hong Kong convocaram a Segunda Internacional Cúpula sobre Edição do Genoma Humano, onde foi debatido os riscos e os benefícios da edição genética humana, levando em consideração questões culturais e éticas e obtendo uma aceitação maior a edição do genoma humano somático (não hereditário) em relação a edição de genes da linhagem germinativa (hereditário), visto que a última pode conter mutações desconhecidas que se intensificariam conforme passada de geração em geração, enquanto o primeiro tem potencial benéfico no tratamento de doenças como o HIV, câncer, Alzheimer e entre outras. [26]

Ética – Acesso a ciência

Mesmo com restrições, repercussões e até mesmo proibições do uso da engenharia genética para edição de genes, é inegável que a CRISPR-Cas9 possui fácil acesso e baixo custo, possibilitando que seu uso seja feito pela população com baixa ou até mesmo nenhuma formação acadêmica. Um exemplo é a *crowdsourcing* (colaboração coletiva), uma iniciativa do cientista americano Josiah Zyner, que se autointitula como um biohacker e é popularmente conhecido por utilizar a engenharia genética em experimentos consigo mesmo. A campanha fundada por ele arrecadou cerca de US$ 62.000 com propósito de financiar a produção e distribuição de kits denominados DIY CRISPR, que possuem a finalidade de fazer com que pessoas de fora da comunidade cientifica possam aprender e colocar em prática os princípios da ciência moderna. [27]

Mesmo que a influência de cientistas como Josiah para levar a ciência, sua importância e seus avanços para a população leiga que não possui acesso a informação sejam de tal modo importante tanto para a sociedade quanto para a própria comunidade cientifica, o risco do uso de ferramentas como a CRISPR-Cas9 sem os devidos cuidados necessários é um fato preocupante. [27]

Se casos como o do cientista chinês citado anteriormente já ocorreram dentro do próprio âmbito da ciência, realizado por pessoas com conhecimento e consciência das consequências, imagina-se que se totalmente liberado o acesso a essa ferramenta para os que desconhecem o básico da Biossegurança

e da Bioética, problemas com experimentos que possam prejudicar toda uma sociedade, tanto no aspecto humano quanto ambiental podem surgir. [23,27]

O fato da CRISPR-Cas9 trazer para a realidade a possibilidade de existir aquilo que até então a ciência só era capaz de fazer em filmes e séries de ficção científica, como por exemplo os ‘‘bebês de grife’’, geneticamente modificados com características selecionadas e melhoradas, levanta também a questão do uso dessa tecnologia ser feito apenas por classes sociais mais altas, elevando o nível de desigualdade social, onde somente os privilegiados seriam capazes de dar origem a uma geração de crianças com melhoramento genético, tornando um grupo social superior a outro e expondo um contexto já citado por Charles Darwin quando disse que se a miséria dos pobres não é causada por leis da natureza, mas pelas instituições, grande é o nosso pecado. [28]

Ademais, o poder da decisão tomada na hora da escolha de características humanas em células de linhagem germinativa que passarão tal traço adiante para suas próximas gerações é outra pauta a ser debatida, uma vez que se a decisão for tomada pelos pais, o interesse e consentimento da geração futura pode ser de certo modo usurpado. [28]

Ética e religião

É verídico que o DNA humano reflete a evolução da espécie e a herança coletiva da humanidade, devendo ser preservado e protegido, no entanto, as alterações replicativas do DNA que ocorrem por exemplo pela exposição a produtos tóxicos quanto pela replicação imprecisa existem e independem de técnicas realizadas pelo ser humano. [29]

Todavia, as mutações do DNA também são consideradas um aspecto da própria evolução, fazendo com que o ser humano se adapte ao ambiente conforme as suas modificações e trazendo o sucesso evolutivo para a espécie. [29] Excluindo o fato de que tais mutações podem ocorrer no genoma humano de forma natural, as modificações feitas pelo próprio ser humano conta com diversas oposições principalmente quando feitas em células da linhagem germinativa e além da bioética e biossegurança, outro empecilho é a oposição religiosa.[29]

A tradição judaico-cristã ocidental dominante acredita que cada ser humano foi moldado conforme a vontade de Deus, portanto, devem respeitar e zelar daquilo que foi feito por Ele, defendendo também a família e consequentemente o fato de ter filhos e passar a sua crença adiante. Tal teoria defendida pelos cristãos alega que toda criação de Deus deve ser protegida, portanto, com algumas exceções, a maioria das religiões tende a defender a medicina e a cura de doenças.[29] Porém, a oposição religiosa se intensifica quando a pauta é a edição do genoma para melhoramento do desempenho humano ou para reduzir as chances de uma célula germinativa desenvolver doenças, sendo apontado por muitos como uma alteração no ciclo natural das coisas ou na própria vontade de Deus. [29]

Apesar da CRISPR-Cas9 ter total potencial para ser uma tecnologia revolucionária dentro da medicina e da ciência, principalmente quando sua utilização é diretamente relacionada a cura de doenças, visto que cerca 6% dos nascimentos anuais apresentam defeitos congênitos graves e a resolução

desse problema poderia melhorar a qualidade de vida de cerca de oito milhões de pessoas por ano, a tecnologia indiscutivelmente se depara com inúmeros aspectos que fazem com que o seu uso seja repensado. [28-30]

CONCLUSÃO

Nenhuma tecnologia é aperfeiçoada a ponto de não apresentar erros. No caso da CRISPR-Cas9, não é diferente. Mesmo com todas as suas vantagens e potencial para se tornar algo que possa vir a mudar o futuro da genética, tal técnica coloca em conflito diversas questões, sendo a principal delas a questão ética, arriscando a integridade humana e a própria evolução. Se faz necessário que novos testes e pesquisas sejam desenvolvidas para que a CRISPR futuramente possa atuar diretamente na cura de doenças que hoje em dia não apresentam solução, porém, limites devem ser estabelecidos visando proteger o genoma humano, levando em consideração que ao longo do processo evolutivo, mutações se tornam naturais e inevitáveis, desde que não viole aquilo que o ser humano possui de mais integro: sua consciência e seu caráter.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Universidade de Sorocaba e seu corpo docente por todo o apoio prestado ao longo desses quatro anos de graduação e por todas as oportunidades essenciais para meu processo de formação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barth, WL. Engenharia genética e bioética. Rev. Trim. 2005 Set. [cited 2022 Mar 24];35(149):361-391.

2. Martinez SM. Manipulação genética e direito penal [Monografia]. IBCCRIM; 1998. 300.

3. Conheça o Crispr, técnica de edição do DNA que promete mudar o mundo [Internet]. UOL; 2016 [cited 2022 May 6]. Available from: https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2016/04/1764258-conheca-o-crispr-tecnica-de-edicao-do-dna-que-promete-mudar-o-mundo.shtml

4. Bernardes VA, Rodrigues GM, Cabral MRL, Neres LLFG. (2021). A utilização da técnica de CRISPR-CAS9 na Terapia Gênica. Research, Society and Development, 10(14).

5. Zorzetto R. A tesoura dos genes: Testes em seres humanos avaliam segurança de técnica que corta e edita o DNA para tratar doenças. Pesquisa Fapesp. 2018 Feb 01 [cited 2022 Apr 15]:13-18.

6. Costa M, Brito T, Castro F. (2021). Discussões éticas para a tecnologia crispr-cas9. Episteme Transversalis, 12(2).

7. Mercado de genes associados a crispr e crispr (cas) - crescimento, tendências, impacto da covid-19 e previsões (2022 - 2027) [Internet]. Mordor Intelligence; 2022 [cited 2022 Aug 20]. Available from: https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/crispr-and-crispr-associated-genes-market

8. Sgaranela A, Pessini L. Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. Scielo [Internet]. 2020 Jul 27 [cited 2022 May 28];44(125):527-540.

9. Alves SL, Prato HH, Barros R, Torres KN. CRISPR: uma nova era na biologia molecular. Revista Biotecnologia & Ciência. 2016 ;5(2):40-48.

10. Barboza CMS, Terra MM, Ribeiro MLC, Silva JB. (2020). A técnica de CRISPR-Cas9 na terapia gênica: uma revisão da literatura. Revista Transformar, 14(1), 562-698.

11. Guimarães M. Ferramenta para editar genes leva Nobel de Química [Internet]. Pesquisa FAPESP; 2020 Oct 07 [cited 2022 Aug 18].

12. Isaacson W. A decodificadora: Jennifer Doudna, edição de genes e o futuro da espécie humana. Intrínsica; 2021. 575 p.

13. Gonçalves GIAR, Paiva RAM. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2022 Sep 1];15(3):369-375.

14. Hryhorowicz M, Lipiński D, Zeyland J, Słomski R. CRISPR/Cas9 Immune System as a Tool for Genome Engineering. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2017 Jun;65(3):233-240. Epub 2016 Oct 3.

15. Ramos ADR. (2016). CRISPR/Cas9: uma ferramenta de edição genética para investigação e novas terapias.

16. Faintuch, J. (2015). Um futuro mais crispado (CRISPR/Cas 9). Rev Bras Nutr Clin, 30(4), 269-70.

17. Rodrigues LC. (2020). Novas biotecnologias e recuperação de informações: um estudo empírico acerca do estado da arte da biotecnologia CRISPR/Cas9 na base de dados das agências de fomento CAPES, CNPq, FAPERGS e FAPESP. Revista de Estudos Empíricos em Direito, 7(3), 52-75.

18. Belo TCA, Paiva PMH, Delú FN. (2020). A aplicação da técnica de Edição de Genomas CRISPR-CAS9 na Engenharia Genética: benefícios à ciência e sociedade e impasses éticos frente ao desconhecido, em especial na edição embrionária humana.

19. Vilela F, Peixoto GR, Taketani NF. (2021). UMA ANÁLISE BIOÉTICA DO USO DA TECNOLOGIA CRISPR. Revista Ensaios Pioneiros, 5(1), 37-48.

20. Zan MA. (2016). Análise do Patrimônio Genético Humano como Bem Jurídico Penal. Revista Jurídica da Escola Superior do Ministério Público de São Paulo, 9(1).

21. Uddin F, Rudin CM, Sen T. (2020). CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future. Frontiers in oncology, 10, 1387.

22. De Araujo ACL. Crispr-Cas9: revolução científica e inquietação bioética Crispr-Cas9: revolução científica e inquietação bioética.

23. Gostimskaya, I. CRISPR–Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing. Biochemistry Moscow 87, 777–788 (2022)

24. Código de Nuremberg Tribunal Internacional de Nuremberg – 1947. Julgamento de criminosos de guerra perante os Tribunais Militares de Nuremberg. Control Council Law 1949;10(2):181-182.

25. Rodrigues LC, Petterle SR, de Medeiros FLF. (2017). O uso do sistema de edição genética CRISPR-Cas9 em humanos e espécies não humanas no brasil. SEFIC 2017.

26. Janik E, Niemcewicz M, Ceremuga M, Krzowski L, Saluk-Bijak J, Bijak M. (2020). Various Aspects of a Gene Editing System-CRISPR-Cas9. International journal of molecular sciences, 21(24), 9604.

27. Nohama N, da Silva JS, Simão-Silva DP. (2021). O impacto ambiental da edição genética no Brasil: uma abordagem a partir da Bioética Global. Tematicas, 29(58), 13-48.

28. Shinwari ZK, Tanveer F, Khalil AT. (2018). Ethical Issues Regarding CRISPR Mediated Genome Editing. Current issues in molecular biology, 26, 103–110.

29. Coller BS. (2019). Ethics of Human Genome Editing. Annual review of medicine, 70, 289–305.

30. Raposo VL. (2019). CRISPR-Cas9 and the Promise of a Better Future. European journal of health law, 26(4), 308–329.