

O desafio regulatório da Biotecnologia e suas novas aplicações: o caso da CRISPR-Cas9 e da sua aplicação em células germinativas humanasⁱ

El reto regulador de la Biotecnología y sus nuevas aplicaciones: CRISPR-Cas9 y su aplicación en células germinales humanas

The regulatory challenge of Biotechnology and its new applications: CRISPR-Cas9 and its application in human germinal cells

DOI: 10.22481/rbba.v14i2.15394

Bárbara Carollo de Almeida Winter
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9796-660X>
ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4794604099065157>
Endereço eletrônico: barbaracarollo.aw@gmail.com

Murilo Mariano Vilaça
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9720-5552>
ID Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3004815500581389>
Endereço eletrônico: murilo.vilaca@fiocruz.br

RESUMO

Riscos e benefícios das novas tecnologias têm sido objeto do campo da filosofia aplicada. Uma das formas de buscar mitigar os riscos e de promover os benefícios é a regulação da tecnologia. Neste artigo, mapeamos e analisamos a regulação da biotécnica CRISPR-Cas9. Esta biotécnica

Publicado sob a Licença Internacional – CC BY

revolucionou o campo das tecnologias genéticas, dada a sua eficiência/precisão na função de realizar edição genética, bem como pelo seu baixo custo e facilidade de utilização, quando comparada a outras técnicas. A partir de breves notas cronológicas e técnicas (seção 2), mapeamos os desafios/riscos da edição genética em células germinativas (seção 3). Tendo esse pano de fundo empírico, passamos à análise da regulação. Após apontamentos sobre *soft* e *hard law* (seção 4), realizamos um amplo e detalhado mapeamento das regulações atuais (*soft law*), em nível internacional, apontando a importância e limites delas (seção 5). Na seção 6, focalizamos o cenário normativo brasileiro, em termos de *soft law* e *hard law*. Concluímos que a *soft law* deveria ser complementada por *hard law*, visando a uma válida e eficaz regulação da Biotecnologia.

Palavras-chave: Biotecnologia. Genética. CRISPR-Cas9. Riscos/Benefícios. Regulação

RESUMEN

Los riesgos y beneficios de las nuevas tecnologías son objeto de la filosofía aplicada. La regulación de la tecnología desempeña un papel fundamental en este sentido. En este artículo, mapeamos y analizamos la regulación de la biotecnología CRISPR-Cas9. Esta biotecnología ha revolucionado el campo de las tecnologías genéticas, dada su eficacia/precisión a la hora de llevar a cabo la edición de genes y su bajo coste y facilidad de uso en comparación con otras técnicas. Partiendo de unas breves notas cronológicas y técnicas (sección 2), trazamos los retos/riesgos de la edición génica en células germinales (sección 3). Con estos antecedentes empíricos, pasamos a analizar la regulación. Tras señalar el *soft law* y el *hard law* (sección 4), realizamos un amplio y detallado mapeo de la normativa vigente (*soft law*) a nivel internacional, señalando su importancia y sus límites (sección 5). La sección 6 se centra en el escenario normativo brasileño en términos de *soft law* y *hard law*. Concluimos que *soft law* debe complementarse con *hard law*, con vistas a una regulación válida y eficaz de la Biotecnología.

Palabras clave: Biotecnología. Genética. CRISPR-Cas9. Riesgos/Beneficios. Regulación

ABSTRACT

The risks and benefits of new technologies are the subject of applied philosophy. The regulation of technology plays a fundamental role in this. In this article, we map and analyze the regulation of the CRISPR-Cas9 biotechnique. This biotechnique has revolutionized the field of genetic technologies, given its efficiency/precision in carrying out gene editing and its low cost and ease of use compared to other techniques. Starting with brief chronological and technical notes (section 2), we map out the challenges/risks of gene editing in germ cells (section 3). With this empirical background, we move on to an analysis of regulation. After pointing out soft and hard law (section 4), we carry out a broad and detailed mapping of current regulations (soft law) at international level, pointing out their importance and limits (section 5). Section 6 focuses on the Brazilian regulatory scenario in terms of soft and hard law. We conclude that soft law should be complemented by hard law, with a view to valid and effective regulation of biotechnology.

Keywords: Biotechnology. Genetics. CRISPR-Cas9. Risks/Benefits. Regulation

INTRODUÇÃO

A cura e a prevenção de doenças são tidas como formas extremamente valiosas de promoção de bem-estar físico e emocional (Vilaça; Palma, 2012). Avanços biotecnológicos têm trazido novas perspectivas ao cenário terapêutico, mas, indo além, ao cenário preventivo e melhorador da saúde humana (Vilaça; Palma, 2011). Mas há aspectos bastantes controvertidos em torno desses ‘avanços’.

Por um lado, o progresso científico e tecnológico no campo genético ilumina as causas de certas condições biológicas não-saudáveis ou indesejáveis, oferecendo meios para intervir sobre elas, incluindo a possibilidade de uma *imunização genética* (Johnson; Giubilini, 2021). Por outro lado, isso levanta variadas e graves preocupações pragmáticas e sociopolíticas (Almeida; Ranisch, 2022). Há, então, a necessidade de prosseguir no

investimento de pesquisas científicas e no desenvolvimento tecnológico, sem descuidar do necessário investimento em reflexões críticas, inclusive filosóficas, de cunho não bioconservador ou tecnofóbico.

Em verdade, os significados avanços no campo da pesquisa genética no século passado não ocorreram ao largo de preocupações com seus aspectos, questões ou implicações éticos, legais e sociais. De acordo com Zwart e Nelis (2009), foi o próprio James Watson, primeiro diretor do *Human Genome Project* que, de modo repentino e inesperado, reconheceu a importância de pesquisas sobre as implicações do projeto, declarando que o *US National Institutes of Health* deveria financiá-las diretamente (Zwart; Nelis, 2009). Isso lhe confere o crédito de ter ‘inventado’ o ELSA (*Research into the ethical, legal and social aspects*) e a chamada “Elsificação” (*Ethical, Legal and Social Issues – ELSI*), ou seja, a integração da pesquisa de cunho social (bem como ético e jurídico) com programas de biotecnologia de larga escala.

Reafirmando a relevância desse entendimento, neste artigo, mapeamos e analisamos a regulação do uso da CRISPR-Cas9 na edição genética da linhagem germinativa humana, seguindo os seguintes passos: (1) apresentar um breve histórico da técnica e uma sintética explicação do seu funcionamento; (2) elencar os desafios levantados por sua aplicação; (3) fornecer o mapa mais amplo e atualizado possível das *soft law* aplicáveis a ela e ao tipo de edição supracitado, em nível internacional; (4) fornecer um mapa do cenário brasileiro regulatório (*idem*); (5) apresentar argumentos em favor da necessidade de que as *soft law* sejam complementadas por regulação de tipo *hard law*.

CRISPR-CAS9: BREVES NOTAS CRONOLÓGICAS E TÉCNICAS

A edição genética, nomenclatura que remete, metaforicamente, à edição de um texto, permite que a expressão gênica seja regulada a partir da inserção, remoção ou alteração de uma sequência genética específica. Em outras palavras, torna-se possível, a partir do uso de técnicas de engenharia genética, promover alterações sítio-específicas no DNA humano (Furtado, 2019; Verdival, 2022).

Até 2012, as ‘tesouras genéticas’ utilizadas para clivar a dupla fita do DNA eram as técnicas ZFNs (*Zinc Fingers Nucleases*) e TALENs (*Transcription Activator-Like Effector Nucleases*). Ambas eram verdadeiras promessas científicas, mas suas limitações as tornavam

pouco funcionais (HUPFFER; BERWIG, 2020). Essas limitações, no entanto, foram rapidamente superadas com o advento da CRISPR-Cas9, uma técnica simples, precisa, eficaz e de baixo custo.

A CRISPR foi identificada, pela primeira vez, em 1987, quando o pesquisador Yoshizumi Ishino e colaboradores detectaram uma região peculiar no genoma da bactéria *Escherichia coli*. Essa região era composta por uma série de sequências de repetição intercaladas com sequências espaçadoras e sem função conhecida (Ishino *et al.*, 1987).

Posteriormente, os estudos e as importantes descobertas de Mojica e colaboradores possibilitaram o maior entendimento dessas regiões, que consistem em uma série de Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) (Mojica, Juez, Rodriguez-Valera, 1993; Mojica *et al.*, 2000). Em outras palavras, essas curtas sequências são separadas por espaçadores que se repetem regularmente e as repetições são palindrômicas por serem idênticas, podendo ser lidas nos dois sentidos (Jinek *et al.*, 2013).

Em conjunto com uma endonuclease Cas, o complexo CRISPR age naturalmente como um mecanismo imunológico adaptativo de bactérias e archaeas frente a invasão por vírus e plasmídeos (Doudna; Charpentier, 2014). Resumidamente, o complexo CRISPR-Cas9, como um mecanismo imune adaptativo, ocorre em três fases, a saber: adaptação, transcrição da CRISPR e clivagem do DNA viral.

Na fase adaptativa, partes do genoma viral são incorporados na CRISPR sob forma de protoespaçadores, portando-se como uma ‘memória genética’ de infecções passadas. Na segunda fase, a CRISPR é transcrita em uma molécula de RNA capaz de identificar, por complementariedade de bases, o DNA invasor. Na terceira fase, o RNA transcrito se porta como um RNA-guia (gRNA), que conduz, de forma específica, a Cas9 até o genoma viral a ser degradado em um processo chamado de *double-strand breaks* (DSBs), ou seja, quebra da dupla fita do DNA (Jinek *et al.*, 2012).

Em face à compreensão desse mecanismo, as pesquisadoras Jennifer Doudna e Emmanuelle Charpentier publicaram um artigo em 2012, propondo o uso desse sistema como uma ferramenta de edição genética. É possível, a partir do conhecimento de uma sequência de interesse a ser editada, produzir, em laboratório, uma molécula de RNA-guia sintético específico (sgRNA) complementar a esse alvo de interesse. Com o auxílio da enzima Cas9, a região-alvo pode ser clivada e alterações específicas podem ser realizadas. Por fim, mecanismos

de reparo endógenos, como o HDR (*homology-directed repair*) ou NHEJ (*non-homologous end joining*), são ativados (Richter; Randau; Plagens, 2013).

De forma simples, precisa, e eficaz, a ferramenta CRISPR-Cas9 é capaz de criar alterações de interesse no genoma humano, podendo ser aplicada em dois contextos, a saber: edição genética de células somáticas e edição genética de células germinativas. As alterações realizadas em células somáticas ficam restritas ao indivíduo editado, já as alterações em células germinativas são transmitidas às gerações futuras.

Utilizar uma biotecnologia capaz de alterar o genoma da espécie humana de maneira simples e barata, contudo, suscita a criação de uma rede de debate transdisciplinar, bem como de um diálogo com a sociedade. Os riscos e benefícios devem ser baseados em evidências científicas, afastando-se de polarizações entre posturas tecnofóbicas e tecnoutópicas (Sganzerla; Pessini, 2020). Além disso, os cidadãos devem ser chamados a debater com os acadêmicos/cientistas/especialistas a fim de que, juntos, possamos encontrar a forma mais adequada de regulação dos usos da técnica, ou seja, de promover/distribuir seus benefícios e evitar/mitigar seus riscos.

DESAFIOS ASSOCIADOS À EDIÇÃO GENÉTICA DA LINHAGEM GERMINATIVA HUMANA

Se, por um lado, a alta versatilidade, eficácia e baixo custo da CRISPR-Cas9 a torna a grande promessa para a cura de doenças antes consideradas incuráveis, por outro, há desafios técnicos que precisam ser superados, para que ela seja utilizada com a máxima eficácia e segurança na clínica (Ledford, 2015), contornando seus riscos.

O controle dos riscos da CRISPR-Cas9 na edição gênica humana envolve, pelo menos, alguns avanços: (i) estabelecer uma metodologia precisa e eficiente de clivagem e reparo nas células; (ii) conseguir realizar uma entrega eficaz e específica dos componentes do complexo a diferentes tipos de tecidos e órgãos; (iii) compreender como controlar as diferentes vias de reparo; (iv) definir, previamente, o resultado mutacional de reparo do DNA após DSBs (Barrangou; Doudna, 2016).

Um dos riscos identificados nos embriões em estágio de pré-implantação submetidos à edição genética é o mosaicismos.ⁱⁱ O mosaicismos resultante da edição gênica ocorre após a atividade prolongada da nuclease Cas9 dentro do embrião em desenvolvimento, resultando em

DSB e/ou reparos aleatórios ineficazes no DNA. Em outras palavras, os contínuos cortes no DNA aumentam a taxa de mutação do mosaico. Dessa forma, o aparecimento de mosaicismo “pode afetar significativamente a precisão da terapia genética quando a tecnologia CRISPR-Cas9 é usada” (TU *et al.*, 2017, p. 1). A presença do mosaicismo não indica, necessariamente, alguma indicação clínica, uma vez que há indivíduos mosaicos clinicamente normais (Nussbaum *et al.*, 2008). Todavia, as mutações serão, incontornavelmente, transmitidas à descendência.

Outro risco conhecido são as mutações *off-target* (mutações fora do alvo) e uma das explicações para sua ocorrência é o não reconhecimento da sequência-alvo pelo sgRNA (Nidhi *et al.*, 2021). O risco da ocorrência dessas mutações representa uma importante limitação do uso do sistema CRISPR-Cas9 na clínica (Nidhi *et al.*, 2021). É importante ressaltar que já houve um significativo refinamento tecnológico para diminuir esse risco, como a substituição da Cas9 pela Cas12 (Zhang *et al.*, 2021). No entanto, é imprescindível que mais pesquisas sejam fomentadas para avaliar o risco, aprimorar a precisão das nucleases e buscar metodologias que detectem os efeitos *off-target*.

Outro risco conhecido é a ativação de p53 por CRISPR-Cas9. Estudos demonstram que os DSBs induzidos pela CRISPR-Cas9 aumentam a expressão da p53 que, por sua vez, inicia uma resposta protetora contra os cortes da CRISPR-Cas9 diminuindo, conseqüentemente, a eficácia da edição (IHRY *et al.*, 2018). Isso levaria ao aumento do risco de desenvolvimento de células cancerígenas (Nidhi *et al.*, 2021).

APONTAMENTOS SOBRE A *SOFT LAW* E A *HARD LAW*

Uma forma de lidar com os riscos de uma nova tecnologia é regular seu desenvolvimento e suas aplicações. Nesse sentido, os documentos regulatórios disponíveis em nível nacional e internacional, sejam eles aplicados à *soft law* ou à *hard law*, são peças centrais no debate sobre a eticidade e legalidade de uma tecnologia.

A *soft law*, segundo Mazzuoli (2011, p. 157), compreende as “regras cujo valor normativo é menos constringente que o das normas jurídicas tradicionais”, ou seja, ela representa um conjunto de normas flexíveis, sem *força de lei*, uma vez que não gera sanções jurídicas.

A flexibilidade advinda da expressão *soft*, no entanto, não remete à ideia de um direito flexível, mas à plasticidade de suas normas. A flexibilidade de seu conteúdo jurídico, inclusive, torna-a uma opção viável no cenário contemporâneo internacional, onde as mudanças e avanços tecnológicos acontecem cada vez mais rápido (Souza, 2020). Em face da dificuldade em manter um sistema normativo atualizado (e credível), frente aos rápidos avanços do mundo moderno, a *soft law* fornece aos atores estatais (e não estatais) a possibilidade de criar compromissos com uma margem de flexibilidade que a *hard law* não possui (Gregório, 2016). A criação de suas normas é mais rápida e não apresenta as dificuldades próprias presentes na elaboração das demais normas jurídicas durante as negociações internacionais (Britto, 2020). É importante destacar, entretanto, a relação entre a *soft law* e *jus cogens*.

As normas *jus cogens* são um conjunto de normas imperativas do Direito Internacional e inderrogáveis pela vontade das partes (Mazzuoli, 2011). Em outras palavras, são normas peremptórias imperativas, que devem ser cumpridas nas relações internacionais, e inderrogáveis – podendo ser alterada apenas por outra norma de direito internacional de igual natureza. A Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), segundo Mazzuoli (2011), seria um exemplo de *jus cogens*. Para ele, tal declaração não se caracteriza como uma *hard law*, tampouco pode ser incorporada aos instrumentos da *soft law*. Nesse sentido, a “Declaração Universal de 1948, por estabelecer um código de ética universal relativamente à proteção internacional dos direitos humanos, integra o *jus cogens* internacional, e prevalece à vontade dos Estados e aos seus respectivos direitos internos” (Mazzuoli, 2011, p. 159).

De uma forma geral, violações contra as normas *jus cogens* envolvem uma coercitividade moral/política – *power of shame* – não gerando uma punição propriamente dita, como nos é conhecido pelo direito interno do Estado.ⁱⁱⁱ No entanto, o *jus cogens* representa uma categoria dentro das normas imperativas do direito internacional, podendo ser visto como o “núcleo mais rígido da frágil Constituição Internacional que está se formando, abarcando os princípios mais fundamentais de proteção ao ser humano e derogando quaisquer normas e tratados contrários à consciência da comunidade internacional que se transformou em norma” (Barbosa, 2014, p. 23).

Logo, a norma *jus cogens* apresenta grande força, uma vez que toda *hard law* internacional vinculante deve se submeter a ela. Em termos de *soft law*, se o proposto nos documentos *soft* abordar normas *jus cogens*, ela terá valor imperativo, o que altera a configuração de que toda *soft law* não tem *força de lei*. Isto é, embora normas *soft* sejam

flexíveis e não gerem sanções jurídicas (sem *força de lei*), elas podem apresentar valor imperativo, caso sejam vinculantes a normas *jus cogens*.

A *hard law*, como um instituto do Direito Internacional, por outro lado, estabelece normas rígidas com obrigações jurídicas (Oliveira, 2005). Em síntese, a *hard law* estabelece regras vinculativas no direito interno, como os tratados e acordos, que podem gerar sanções jurídicas, seja por tribunais internacionais, seja por órgãos internos judiciais dos Estados signatários (Britto, 2020).

Diante das características apresentadas, a *soft law*, no contexto do Direito Internacional, torna-se uma boa opção no relacionamento entre Estados, ao facilitar a abordagem complexa e demorada da *hard law*. Além da rapidez no processo, a *soft law* se caracteriza pela facilidade em sua adesão por parte dos Estados, especialmente pela sua flexibilidade em tratar de temas complexos e em constante mutação nas sociedades modernas. Nesse sentido, a demora na aprovação de normas *hard law* dá lugar a normas mais maleáveis e de natureza *soft* (Cunha *et al.*, 2021; Kob, 2011).

Comparando esses dois institutos do Direito Internacional e frente ao desafio da elaboração de uma regulação global com caráter *hard law*, adotar medidas *soft law* parece ser a melhor escolha. No entanto, deixar a regulação de uma ferramenta como a CRISPR-Cas9, capaz de manipular o genoma humano e realizar edições em nível germinativo (com potencial de se propagar para as gerações futuras), a cargo, *somente*, de instrumentos *soft law*, não parece ser o ideal.

O instituto da *soft law* apresenta vantagens em relação a *hard law*, seja pelo processo de elaboração das normas, seja pela aceitação por parte dos Estados, seja pela facilidade em manter um diálogo atualizado com temas complexos e em constante mutação nas sociedades modernas. Contudo, a *soft law* ainda se reveste de uma incerteza jurídica em que os Estados não se preocupam com a legalidade, e o Direito Internacional Público nem sempre consegue impor seus métodos (Mazzuoli, 2011). Além disso, consideramos que uma regulação com *força de lei* complementar as normas *soft law* já existentes (mesmo aquelas com valor imperativo de *jus cogens*), trazendo mais proteção e segurança no uso responsável da técnica na edição do genoma humano.

O PAPEL DA *SOFT LAW* NA REGULAÇÃO INTERNACIONAL DA EDIÇÃO GENÉTICA GERMINATIVA HUMANA

Considerando o atual panorama global, não há uma *hard law* que regule o uso da ferramenta CRISPR-Cas9 na edição gênica da linhagem germinativa humana, ficando essa responsabilidade a cargo da *soft law* e das leis internas de cada Estado. Dessa forma, na presente seção, catalogamos documentos com caráter *soft* que podem/devem ser utilizados na normatização da técnica em nível internacional e nacional.

A edição em células germinativas, com fins de reprodução, é ilegal nos países que apresentam regulação e está proibida pela comunidade científica, sendo essa proibição, no entanto, baseada apenas em um acordo estabelecido pela comunidade científica internacional (Sganzerla; Pessini, 2020). Tal acordo, no entanto, foi desrespeitado em 2018.

Durante a *Second International Summit on Human Genome Editing*, o pesquisador chinês He Jiankui divulgou ter editado o genoma de dois embriões, ‘criando’ os primeiros bebês geneticamente modificados do mundo (Li, 2019).

Esse caso, apesar de isolado, despertou ainda mais preocupações éticas e jurídicas a respeito da edição genética da linhagem germinativa. Segundo Hupffer e Berwig (2020), a edição gênica desses embriões representou um desrespeito aos postulados éticos e destaca as fragilidades do sistema de governança, o que evidencia a necessidade de fomentar mais estudos e debates normativos interdisciplinares. Nesse sentido, analisaremos as chamadas *soft law*, ou seja, declarações, diretrizes e recomendações provenientes de conferências, cúpulas, etc. destinados ao debate sobre a edição do genoma humano. Embora não tenham *força de lei*, elas exprimem/representam os consensos e orientações acadêmico-científicas atuais a respeito do uso de técnicas de engenharia genética no ser humano e, mais especificamente, a edição genética da linhagem germinativa humana. Portanto, compreender sua função e seus limites é fundamental para o debate em tela.

Segundo a *Declaração Universal sobre o Genoma Humano e Direitos Humanos* (1997), o genoma humano é um *patrimônio da humanidade*: “o genoma humano constitui a base da unidade fundamental de todos os membros da família humana, assim como do reconhecimento de sua inerente dignidade e diversidade. Em sentido simbólico, é o legado da humanidade” (UNESCO, 1997, s/p.). Nenhuma pesquisa associada ao genoma humano “deve

prevalecer sobre o respeito aos direitos humanos, às liberdades fundamentais e à dignidade humana dos indivíduos” (UNESCO, 1997, s/p.).

A preocupação com o respeito à dignidade humana ainda consta em outras declarações. No artigo 1º da Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), afirma-se que “todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos” (UNESCO, 1948, s/p.). E o artigo 3º da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos também destaca, em seus dois incisos, o dever em respeitar a dignidade humana e as liberdades fundamentais (UNESCO, 2005, s/p.).

Em 2015, aconteceu a Primeira Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano (*International Summit on Human Gene Editing*), o primeiro grande evento sobre edição genética humana. Em síntese, a declaração resultante dos debates da Primeira Cúpula concluiu que: (1) a pesquisa pré-clínica deve prosseguir sob cumprimento de regras legais e éticas; (2) o uso clínico em células somáticas deve ser avaliado de forma adequada e rigorosa dentro das estruturas regulatórias existentes; (3) o uso clínico da linhagem germinativa apresenta riscos: de alterações *off-target* e mosaicismos; dificuldade em prever possíveis efeitos prejudiciais; de transmissão a gerações futuras; caráter de irreversibilidade das alterações; de gerar um possível aumento nas desigualdades sociais entre os aprimorados e os não aprimorados geneticamente; e, por fim, de criar problemas ético-morais decorrentes da utilização da técnica para interferir no processo evolutivo humano; (4) a necessidade de um contínuo debate a respeito (Nasem, 2015).

No mesmo ano, o *International Bioethics Committee*, da UNESCO, afirmou que alterações genéticas só devem ser realizadas em casos relacionados à prevenção, ao diagnóstico e à terapia, excluindo as alterações que sejam transmitidas à prole, uma vez que a edição gênica na linhagem germinativa traz sérias preocupações (International Bioethics Committee, 2015).

Em 2016, uma série de questões éticas relacionadas ao uso da CRISPR-Cas9 na edição genética humana foi revisada, gerando a publicação de um relatório pelo *Nuffield Council on Bioethics*. Tal relatório destacou que seu uso em células germinativas com fins reprodutivos deve ser debatido com urgência, em virtude da falta de conhecimento e demonstração da segurança e eficácia da técnica nessa aplicação (Nuffield Council on Bioethics, 2016).

Em um relatório atualizado, publicado em 2018, o *Nuffield Council on Bioethics* explicita que a edição genética germinal humana (chamada, por eles, de genoma hereditário), com fins reprodutivos, poderia ser “moralmente aceitável” em situações que pudessem impactar

o bem-estar do indivíduo. O relatório, por outro lado, indica dois problemas relativos ao conceito utilitarista de bem-estar: a) o desafio em saber, exatamente, quais características seriam promotoras desse bem-estar; b) o risco de a liberdade dos filhos ser reduzida a partir das escolhas genéticas dos pais (Nuffield Council on Bioethics, 2018). Fomentar a ideia de que alterações genéticas no genoma hereditário, tanto em casos terapêuticos, quanto em casos melhoradores, poderia ser eticamente permissível fez com que esse documento fosse recebido negativamente, por uns, e positivamente, por outros (Almeida; Ranisch, 2022).

Também em 2016, o *International Society for Stem Cell Research* (ISSCR) incentivou as pesquisas laboratoriais de edição genética em gametas, zigotos e embriões humanos pré-implantação, mas, por outro lado, posicionou-se contra a sua aplicação com fins reprodutivos, afirmando que a realização desse tipo de alteração carece de mais estudos e, nesse momento, deve ser proibida (International Society for Stem Cell Research, 2016).

Em 2017, duas instituições americanas, a saber, *National Academy of Science* (NAS) e *National Academy of Medicine* (NAM), divulgaram um relatório, decorrente do *International Summit on Gene Editing* (2015), incentivando as pesquisas de edição genética em células somáticas com fins terapêuticos e pesquisas laboratoriais de edição genética em células germinativas nos seguintes casos: (a) para a prevenção de doenças graves; (b) na ausência de outras possibilidades de tratamento; (c) sob rigoroso monitoramento dos efeitos produzidos (Nasem, 2017).

O Parlamento Europeu, também em 2017, afirmou que o uso da CRISPR-Cas9 com fins aprimoradores pode impactar e trazer danos irreversíveis às gerações futuras, além do risco de aumentar a desigualdade/discriminação/conflito social, bem como de uma nova eugenia (Parlamento Europeu, 2017).

Em 2018, aconteceu, em Hong Kong, a Segunda Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano (*Second International Summit on Human Genome Editing*). Nessa época, a edição gênica da linhagem germinativa com fins reprodutivos era proibida, mas permitida em pesquisas laboratoriais. Durante a Cúpula, entretanto, o pesquisador chinês He Jiankui anunciou ter ‘criado’ os primeiros bebês geneticamente modificados do mundo, as gêmeas Lulu e Nana, desrespeitando o consenso, até então estabelecido, pela comunidade científica. A edição genética dos embriões teve como objetivo o silenciamento do gene *CCR5* com o intuito de conferir-lhes resistência à infecção pelo HIV (Li, 2019).

O relatório formulado em decorrência da Segunda Cúpula (2018) reafirmou a irresponsabilidade em prosseguir com a edição genética da linha germinal humana com fins de reprodução. Além disso, criticou o experimento de He Jiankui, afirmando que “o procedimento foi irresponsável e descumpriu as normas internacionais” e suas falhas incluíam “indicação médica inadequada, protocolo de estudo mal elaborado, falha em atender aos padrões éticos para proteger o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e falta de transparência no desenvolvimento, revisão e condução dos procedimentos clínicos” (Nasem, 2019, p. 3).

No mesmo ano, em 2018, um comitê consultivo foi criado pela Organização das Nações Unidas (ONU). Formado por especialistas globais de diversas áreas do conhecimento, esse comitê busca analisar os desafios (científicos, éticos, sociais e legais) decorrentes da edição do genoma humano. Fornecendo as primeiras recomendações mundiais sobre a edição do genoma e destacando questões de segurança, eficácia e ética, dois relatórios foram publicados em 2021, a saber: *Human genome editing: a framework for governance* e *Human genome editing: recommendations*. Esses relatórios, complementares entre si, fornecem uma série de sugestões para uma implantação bem-sucedida da governança e vigilância da edição genética, além de sugerir dispositivos para denunciar pesquisas ilegais e antiéticas (Who, 2021a; Who, 2021b).

Em síntese, o relatório *Human genome editing: a framework for governance* considera que a boa governança da edição do genoma humana apresenta importantes características que devem ser consideradas, a saber: a) dependerá do contexto em que ela estiver inserida e, por isso, o Comitê produziu uma estrutura de governança que pode ser implementada em diferentes contextos; b) variará nos níveis institucional, nacional, regional e global; c) deverá considerar que a capacidade nacional de realizar a supervisão e regulação da edição do genoma humano será diferente em cada país; d) a OMS deve fortalecer sua capacidade de trabalhar na governança, realizando atividades de revisão e fortalecimento das medidas de governança, mantendo-se atualizada sobre os desenvolvimentos, coletando métricas de impacto e utilizando seus recursos de comunicação para expor a importância da boa governança; e) a boa governança deverá promover a confiança do público, garantindo que as escolhas sejam feitas de forma transparente e inclusiva. Por fim, o Comitê ainda propõe que, a cada três anos, um órgão capacitado seja convocado para revisar e atualizar a estrutura de governança (Who, 2021a).

O relatório *Human genome editing: recommendations*, por sua vez, traz uma série de recomendações ao Diretor-Geral da OMS, resultantes das deliberações do Comitê Consultivo de Especialistas no Desenvolvimento de Padrões Globais para Governança e Supervisão da

Edição do Genoma Humano (*Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing*) para aconselhar sobre os mecanismos apropriados de governança institucional, nacional, regional e global para a edição do genoma humano. Em síntese, a OMS: a) deve demonstrar liderança científica e moral; b) deve trabalhar interdisciplinarmente em um processo internacional contínuo, compartilhando informações sobre políticas relevantes (leis, regulamentos e diretrizes); c) deve monitorar, regularmente, o registro de ensaios clínicos e ser capaz de identificar aquele que possa ser motivo de preocupação; d) deve fazer uma declaração indicando que a pesquisa somática ou germinativa do genoma humano só deve ocorrer em jurisdições com políticas domésticas e mecanismos de supervisão; e) deve desenvolver um mecanismo acessível para relatar, confidencialmente, preocupações com pesquisas de edição do genoma que indiquem ser ilegais, antiéticas, sem registro etc.; f) deve promover um diálogo inclusivo sobre o futuro da edição do genoma humano, destacando aspectos científicos, éticos e sociais; g) deve liderar um esforço para criar um conjunto de valores e princípios éticos, definidos e endossados, a fim de ser usados nas deliberações da OMS por seus comitês especialistas (Who, 2021b).

Em 2020, a NAS e a NAM, em parceria com a *Royal Society* do Reino Unido, publicaram um artigo que focaliza a edição genética hereditária do genoma humano. O relatório defende que: a) embriões humanos editados geneticamente não devem ser utilizados com fins de reprodução; b) pontua alguns requisitos pré-clínicos e clínicos rigorosos para garantir a segurança e eficácia dos resultados; c) destaca a importância do diálogo e supervisão científica nacional e internacional (National Academy of Medicine; National Academy of Sciences; Royal Society, 2020).

Por fim, e mais recentemente, aconteceu, em Londres, a Terceira Cúpula Internacional sobre Edição do Genoma Humano (*Third International Summit on Human Genome Editing*). Organizada pela *Royal Society* do Reino Unido (*UK Royal Society*), pela Academia de Ciências Médicas do Reino Unido (*UK Academy of Medical Sciences*), pela NAS e NAM (*US National Academy of Science* e *US National Academy of Medicine*) e pela Academia Mundial de Ciências (*World Academy of Sciences*), a Terceira Cúpula se baseou nos eventos anteriores – em Washington, DC (2015) e Hong Kong (2018) – dando prosseguimento ao debate global sobre a edição somática e germinativa do genoma humano. Além de abordar e discutir os avanços das ferramentas de edição, como a CRISPR-Cas9, questões sociais, éticas e de acessibilidade

também foram foco do debate (National Academy of Medicine, 2023; The Royal Society, 2023b).

Ao término da Cúpula, uma declaração foi publicada pelo Comitê Organizador trazendo conclusões decorrentes das discussões ocorridas nos três dias de evento. A declaração traz três principais pontos, a saber: i) os avanços e promessas das pesquisas com edição genética somática humana; ii) considerações a respeito da edição genética germinativa humana; iii) preocupações com a acessibilidade às terapias genéticas. Em relação ao ponto ‘i’, demonstra-se que avanços significativos ocorreram nas pesquisas com edição somática do genoma humano, especialmente nos ensaios com pacientes portadores da doença falciforme, vislumbrando-se a cura de doenças antes consideradas incuráveis. Quanto ao ponto ‘ii’, pesquisas laboratoriais com edição germinativa do genoma humano continuam em andamento, buscando-se a melhor compreensão do desenvolvimento humano inicial, mas seu uso com fins reprodutivos permanece inaceitável no momento, uma vez que os padrões de segurança e eficácia necessários não foram cumpridos. Com relação ao ponto ‘iii’, afirma-se que o custo das terapias, atualmente, é “extremamente alto” e “insustentável” (The Royal Society, 2023a, s/p.).

A declaração ainda elenca algumas sugestões/recomendações que podem nortear os próximos passos com o uso das tecnologias de edição genética, a saber: a) apesar dos avanços na eficiência do processo de edição, a entrega ainda permanece um desafio a ser superado. Dessa forma, mais pesquisas de edição do genoma somático devem ser estimuladas a fim de aumentar a eficiência, a especificidade e a segurança dos sistemas de edição e entrega, assim como aumentar o entendimento dos riscos e efeitos indesejados; b) recomenda-se, também, um acompanhamento prolongado, nos ensaios clínicos, a fim de observar possíveis efeitos da edição a longo prazo; c) diante do alto custo das terapias, um esforço global deve ser estimulado para garantir o acesso equitativo e financeiramente sustentável às terapias de edição genética somática; d) o Comitê ainda recomenda a colaboração internacional sobre as abordagens inovadoras de governança e regulação das tecnologias de edição do genoma humano, assim como inovações no tratamento de doenças genéticas (The Royal Society, 2023a).

O panorama cronológico apresentado revela as preocupações em torno do uso de técnicas de edição genética em células germinativas, com foco na CRISPR-Cas9, e as iniciativas para lidar com elas. Parece-nos incontroversa a importância de *soft law* como expressão do comportamento ético esperado da/por parte da comunidade científica. Tanto no

plano da criação de instrumentos normativos – *institutos do direito internacional* – que não têm força de lei, ou seja, não têm caráter vinculativo, nem poder de gerar sanções, mas atuam como *standards* normativos com *vocação de regular comportamentos sociais* (Britto, 2020); quanto no plano, por assim dizer, mais estrito das diretrizes éticas consensuadas entre os pares, veem-se iniciativas relevantes e indispensáveis, que são voltadas à regulação e governança.

Não obstante, parece-nos que o sistema de regulação/governança poderá se tornar mais eficaz se *soft law* forem complementadas por normas de tipo *hard law*, dado o caráter de obrigatoriedade jurídica e de aplicação de sanções destas (Britto, 2020). Nesse sentido, pensando no contexto nacional, passamos a abordar o cenário brasileiro. Conforme pretendemos mostrar abaixo, a lacuna jurídica sobre os usos da técnica, aliada ao modo consolidado no caso brasileiro de preenchimento desta, configuram um chamamento à reflexão e, mais do que isso, à formulação de propostas de regulação/governança adequadas.

O CENÁRIO NORMATIVO BRASILEIRO EM TERMOS DE *SOFT LAW* E *HARD LAW*

No cenário normativo brasileiro, pode-se recorrer, inicialmente, à Constituição Federal (CF) de 1988. Situando-se no topo do ordenamento jurídico brasileiro, ela traz uma única menção à manipulação do genoma humano (em seu art. 225, § 1º, inciso II) incumbindo ao poder público a obrigação de “preservar a diversidade e a integridade do patrimônio genético do País e fiscalizar as entidades dedicadas à pesquisa e manipulação de material genético” (Brasil, 1988, s/p.).

Em uma breve análise, nota-se a presença de conceitos indeterminados, também chamados conceitos fluidos ou vagos (Nohara, 2010), na abordagem sobre manipulação genética feita pela CF/88. Não fica claro a que se refere a expressão ‘patrimônio genético do País’, deixando incerta sua interpretação. Há um único e mesmo patrimônio para todos os brasileiros ou a expressão se refere aos diversos patrimônios individuais que formam um patrimônio genético nacional?

O art. 196 da CF/88 ainda dá ao Estado a incumbência de garantir “a redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação” (Brasil, 1988, s/p.). Além disso, a CF/88 ainda garante, em

seu art. 218, que “o desenvolvimento científico, a pesquisa, a capacitação científica e tecnológica e a inovação” serão promovidos e incentivados pelo Estado (Brasil, 1988, s/p.).

Sendo assim, tanto o desenvolvimento científico-tecnológico quanto a promoção do acesso igualitário aos serviços de saúde estão sob responsabilidade do Estado e devem ser incentivados por ele. Estes artigos propostos pela CF/88, por conseguinte, criam um cenário promissor ao desenvolvimento da CRISPR-Cas9 no país, como uma ferramenta de edição genética e, teoricamente, resguarda a população brasileira contra possíveis dificuldades na acessibilidade a tratamentos inovadores que, conseqüentemente, costumam ter alto custo.

A instrução normativa nº 9, de 10 de outubro de 1997, elaborada pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), traz rígidos requisitos para as propostas de intervenção ou manipulação do genoma humano, proscrevendo a manipulação genética em células germinativas e definindo que todas as propostas de manipulação genética em humanos serão analisadas pela CTNBio, levando-se em consideração dois principais riscos, dentre eles, o risco da transmissão das alterações produzidas às gerações futuras (Brasil, 1997, s/p.).

No Brasil, não há legislação específica que oriente o uso da CRISPR-Cas9. No entanto, a Lei 11.105/2005 (Lei de Biossegurança), que inicialmente foi criada para fiscalizar o uso de organismos geneticamente modificados (OGMs) na agricultura, dispõe de um artigo sobre o tema. Em seu artigo 6º, inciso III, ela proíbe “a engenharia genética em célula germinal humana, zigoto humano e embrião humano” (Brasil, 2005, s/p.). Os termos utilizados, conforme já apontamos noutro caso, são vagos, o que constitui um problema significativo para algo por meio do qual se quer exercer a função de regular. Além disso, em toda lei há apenas um único artigo que contempla o assunto e, mesmo assim, sem menção direta à edição genética. Dessa forma, apesar de proibir o uso de engenharia genética em célula germinativa, zigoto e embrião humano, tal lei não consegue contemplar os amplos aspectos decorrentes da edição genética humana.

Durante a Ação Direta de Inconstitucionalidade (ADI 3510, 2008), o ministro Gilmar Mendes pontuou a deficiência do sistema normativo brasileiro, destacando que ela viola o princípio da proporcionalidade, visto que o dever do Estado em proteger os direitos individuais, evitando os riscos e promovendo a proteção e prevenção, deixa de ser exercida (Lauxen; Goldim, 2015). Em todo caso, tal lei tem caráter *hard law*, uma vez que a violação do disposto em seu artigo 6º implica em prejuízo penal, acarretando a uma pena de detenção de um ano a três anos, além de multa.

Ante a lacuna jurídica da Lei de Biossegurança, recorre-se, então, a resoluções. Não raro – embora não exclusivamente, como veremos a seguir – são as resoluções do Conselho Federal de Medicina (CFM) que são evocadas, o que gera uma questão relevante: tal conselho profissional, do ponto de vista jurídico, possui a competência para regular a conduta de indivíduos não-médicos? Se a resposta for negativa, e considerando que técnicas podem ser utilizadas por indivíduos não-médicos^{iv}, inferimos que tal conselho não deve exercer função tão importante.

A Resolução CFM n° 2.320, de 20 de setembro de 2022, estabelece o tempo máximo de catorze dias para o desenvolvimento de embriões *in vitro* e permite “que embriões submetidos a diagnóstico de alterações genéticas causadoras de doenças” possam ser doados para pesquisas (CFM, 2022, p. 6).

Além da resolução do CFM, recorre-se a resoluções que, em regra, contêm diretrizes que se referem diretamente ou podem ser aplicadas a pesquisas com embriões humanos. Nesse sentido, utilizam-se a Resolução CNS n° 466, de 12 de dezembro de 2012, relativa a pesquisas envolvendo seres humanos, e a Resolução Normativa CTNBio n° 16, de 15 de janeiro de 2018, que estabelece os requisitos técnicos para a apresentação de consulta à CTNBio sobre as Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP).

A Resolução CNS n° 466, de 12 de dezembro de 2012, não faz referência direta à pesquisa com embriões humanos, mas destaca que pesquisas envolvendo “alterações da estrutura genética de células humanas para utilização *in vivo* e manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto” deverão ser avaliadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (CNS, 2012, p. 9).

A Resolução Normativa CTNBio n° 16, de 15 de janeiro de 2018, classifica as técnicas de edição genética, incluindo a CRISPR-Cas9, como Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão (TIMP). Ao definir as TIMPs como “um conjunto de novas metodologias e abordagens que diferem da estratégia de engenharia genética por transgenia, por resultar na ausência de ADN/ARN recombinante no produto final”, a resolução exclui as técnicas de edição genética do grupo dos OGMs (BRASIL, 2018). Tal normativa tomou como base a Lei 11.105, de 2005, que define as moléculas de DNA/RNA recombinante, engenharia genética e OGM, respectivamente, nos incisos III, IV e V de seu artigo 3°.

Ainda há a Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, que aprova o Código de Ética Médica. Segundo o artigo 15º, é vedado aos médicos criar seres humanos geneticamente modificados (CFM, 2019, pp. 22-23):

A partir da interpretação desse artigo, conclui-se que é vedada, aos médicos (restrição que cabe destacar), realizar engenharia genética da linhagem germinativa humana com fins reprodutivos. Não obstante, conforme Nohama (2018), documentos que têm caráter recomendativo, cuja adesão é voluntária, não são suficientemente adequados para fins de regulação dos usos de tecnologias e, por vezes, suas diretrizes podem, até mesmo, chocar-se com o que está determinado na legislação, podendo estar além ou aquém dela. Além disso, como pontuamos, normas aplicáveis à regulação da atuação de uma categoria profissional não são suficientes, por mais que, via de regra, certas técnicas sejam utilizadas por esses profissionais.

Esse cenário é o que podemos chamar de semi-regulação. Quer dizer, há normas, mas elas não constituem um sistema normativo-regulatório apropriado aos potenciais atuais e futuros de técnicas de edição genética em franco desenvolvimento, tampouco ao processo de ampliação das suas possíveis aplicações.

Ainda no cenário brasileiro, no entanto, é imprescindível destacar o que pode ser considerado um avanço recente em direção à regulação das técnicas engenharia genética: as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) da ANVISA.

A Diretoria Colegiada (Dicol) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) conta com três Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) que buscam regulamentar o uso e o registro dos Produtos de Terapia Avançada (PTAs) no Brasil, sendo elas: a) RDC 508/2021, que dispõe sobre a adoção de boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica; b) RDC 506/2021, que estabelece regras para a realização de ensaios clínicos com produtos de terapia avançada investigacional no Brasil; c) RDC 505/2021, que dispõe sobre o registro de produtos de terapia avançada.

Representando um marco regulatório para o país (Anvisa, 2020), as RDCs citadas trazem importantes definições norteadoras para a análise normativa das resoluções. E, segundo o portal da ANVISA, PTAs são:

Produtos biológicos, utilizados com fins terapêuticos, obtidos a partir de células e tecidos humanos que foram submetidos a um processo de fabricação;

ou produtos que consistem em ácidos nucleicos recombinantes e que tem como objetivo regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética ou modificar a expressão de um gene (Anvisa, 2020, s/p.).

Os atos normativos da ANVISA também trazem importantes definições norteadoras para a análise normativa das resoluções. Em seu art. 4º, inc. XVIII, a RDC 505/2021 estabelece a seguinte definição para Produtos de Terapia Avançada: “categorial especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica;” (Brasil, 2021a). A RDC 506/2021, em seu art. 4º, inc. XXXVII, também define Produtos de Terapia Avançadas: “são os produtos de terapia celular avançada, os produtos de engenharia tecidual e os produtos de terapia gênica” (Brasil, 2021b, s/p.).

Ambas as RDCs nº 505/2021 e nº 508/2021 classificam os PTAs em três grupos, a saber: i) Produtos de Terapia Celular Avançada; ii) Produtos de Engenharia Tecidual; iii) Produto de Terapia Gênica. A fim de analisar, normativamente, a regulação e a fiscalização do emprego da CRISPR-Cas9 no Brasil, cabe restringir a análise aos Produtos de Terapia Gênica, uma vez que as técnicas de manipulação genética se enquadram nesse grupo, segundo a definição estabelecida pelas RDCs 506/2021 e 508/2021:

Produto de Terapia Gênica: produto biológico cujo componente ativo contenha ou consista em ácido nucleico recombinante, com o objetivo de modificar (regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética) ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico (Brasil, 2021b; 2021c, s/p.).

A Terapia Gênica consiste em uma técnica de engenharia genética que promove a modificação do material genético, a fim de corrigir genes mutados, com fins terapêuticos (Gonçalves; Paiva, 2017). E dentre as vias disponíveis para a realização da terapia genética está a CRISPR-Cas9. Dessa forma, mesmo que não haja menção direta a ela nas normativas da ANVISA, a análise pode ser feita, como já mencionado, pelos produtos de terapia gênica.

A RDC nº 508/2021 afirma, no inciso III de seu art. 5º, que a resolução não abrange os procedimentos “relacionados às células e aos tecidos germinativos, para fins de reprodução humana assistida” e, no parágrafo único do art. 2º que “células ou produtos de terapias avançadas que não atendam ao disposto nesta Resolução são desqualificados para Uso Terapêutico e em pesquisa clínica” (Brasil, 2021c, s/p.). Portanto, a normativa da ANVISA vai

ao encontro da proibição da manipulação genética da linhagem germinativa com fins reprodutivos.

Segundo a resolução, as células não abrangidas no grupo dos PTAs deverão passar pelo Sistema CEP/CONEP, antes de seguir para a pesquisa clínica, e os PTAs devem obter a aprovação do Sistema CEP/CONEP e da ANVISA antes de ser disponibilizados para a pesquisa clínica (Brasil, 2021c, s/p.).

A RDC nº 505/2021, que dispõe sobre o registro dos PTAs, classifica os produtos de terapia gênica no grupo dos PTAs passíveis de registro (Brasil, 2021a, s/p.):

Art. 2º Esta Resolução se aplica aos produtos de terapias avançadas a serem submetidos a análise para fins de concessão de registro pela Anvisa.
Parágrafo único. Para efeitos desta Resolução, os produtos de terapias avançadas passíveis de registro são:
I- os produtos de terapias celulares avançadas;
II- os produtos de terapias gênicas; e
III- os produtos de engenharia tecidual (Brasil, 2021a, s/p.).

Assim como a RDC nº 508/2021, a RDC nº 505/2021 não abrange os procedimentos relacionados às células da linhagem germinativa com fins de reprodução humana:

Art. 3º Esta Resolução não se aplica:
IV- aos procedimentos relacionados às células e aos tecidos germinativos para fins de reprodução humana assistida, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC no23, de 27 de maio de 2011, ou suas atualizações (Brasil, 2021a, s/p.).

Já o primeiro parágrafo do art. 10º afirma que “todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil, com produto de terapia avançada, necessitam de autorização prévia da Anvisa, conforme disposto na Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 506, de 27 de maio de 2021, ou suas atualizações” (Brasil, 2021a, s/p.).

A RDC nº 506/2021, que dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, aponta que (Brasil, 2021b, s/p.):

Art. 26. Nenhum ensaio clínico pode ser iniciado no Brasil sem o parecer substanciado, emitido pelo sistema CEP/CONEP ou, quando se tratar de ensaio clínico que envolva OGM, sem o parecer técnico de avaliação de risco em biossegurança, emitido pela CTNBio, conforme disposto pela Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005, ou suas atualizações (Brasil, 2021a, s/p.).

As três RDCs ainda apresentam o mesmo conteúdo referente ao descumprimento do disposto nas resoluções, estabelecendo que todo descumprimento constitui infração sanitária sem gerar, entretanto, responsabilidades civil, administrativa e legal, como visto a seguir:

Art. 66. O descumprimento do disposto nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 66. O descumprimento do disposto nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 191. O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis (Brasil, 2021a; 2021b; 2021c, s/p.).

Nesse aspecto, as RDCs da ANVISA se enquadram em um viés *soft law*. Isso porque, os artigos referentes ao descumprimento do disposto nas resoluções, destacados acima, dispõem que possíveis violações constituem infração sanitária, mas não geram prejuízos de responsabilidades civil, administrativa e penal – diferentemente da violação do artigo 6º da Lei de Biossegurança que implica em prejuízo penal (caráter *hard*).

É evidente, por conseguinte, que a regulação dos PTAs e, mais especificamente da CRISPR-Cas9, representa um desafio, seja pela complexidade das técnicas, seja pelo rápido avanço nas pesquisas que superam, muitas vezes, a compreensão e discussão normativa sobre eles. O Brasil, que até 2018 apresentava uma deficiência em seu sistema normativo pela carência de regulação sobre o uso da técnica CRISPR-Cas9, hoje está minimamente amparado pelas Resoluções da Diretoria Colegiada da ANVISA.

BREVES CONSIDERAÇÕES

Em consonância com a literatura internacional, concluímos que uma regulação internacional, a fim de normatizar o uso da técnica CRISPR-Cas9 na edição gênica, especialmente na edição da linhagem germinativa humana, seria muito bem-vinda. Não nos parece adequado substituir e, portanto, desperdiçar a validade e utilidade da *soft law*, pois, dada a natureza de poder ser atualizada *pari passu* em razão das mudanças do estado da arte das pesquisas científicas, ela é bastante pertinente. Não obstante, a formulação de ‘normas *hard*’

complementaria as ‘normas *soft*’ existentes, na medida em que a *soft law* é caracterizada por sua incerteza jurídica. Nesse sentido, a *hard law* poderia refinar as regulamentações já existentes, aumentando a proteção das pessoas e a segurança jurídica relativamente às técnicas de edição gênica humana, bem como ampliar o controle sobre os empreendimentos estatais e públicos voltados para tal finalidade. Com políticas públicas específicas, amparadas em uma estrutura normativa adequada, espera-se que os riscos e benefícios potenciais da aplicação dessas técnicas sejam mais eficazmente geridos e, ademais, equitativamente distribuídos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Terapias Avançadas**, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>. Acesso em: 29 fev. 2024.

ALMEIDA, M; RANISCH, R. Beyond safety: mapping the ethical debate on heritable genome editing interventions. **Humanities and Social Sciences Communications**, v. 9, n. 1, p. 1-14, 2022.

BARBOSA, A. S. Jus Cogens: gênese, normatização e conceito. **Revista Eletrônica de Direito Internacional**, v. 14, 2014.

BARRANGOU, R.; DOUDNA, J. A. Applications of CRISPR technologies in research and beyond. **Nature Biotechnology**, v. 34, n. 9, p. 933-941, 2016.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Senado Federal, 2020. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. **Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005**. Regulamenta os incisos II, IV e V do parágrafo 1º do art. 225 da Constituição Federal e dá outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 28 mar. 2005. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br>. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio). **Instrução Normativa CTNBio nº 09, de 10 de outubro de 1997**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 16 de out. 1997, Seção I, p. 23.487-23.488. Disponível em: http://ctnbio.mctic.gov.br/instrucoes-normativas/-/asset_publisher/3dOuwS2h7LU6/content/instrucao-normativa-ctnbio-n%C2%BA-09-de-10-10-97;jsessionid=C54BF294080D48B3A06B020459D13DAD.columba. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações. Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio). **Resolução Normativa CTNBio nº 16, de 15 de janeiro de 2018**. Estabelece os requisitos técnicos para apresentação de consulta à CTNBio sobre as Técnicas Inovadoras de Melhoramento de Precisão. Disponível em: http://ctnbio.mctic.gov.br/resolucoes-normativas/-/asset_publisher/OgW431Rs9dQ6/content/resolucao-normativa-n%C2%BA-16-de-15-de-janeiro-de-2018. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 505, de 27 de maio de 2021a**. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de mai. 2021a. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_505_2021_.pdf/43ac298e-1ade-44f0-9f98-22f0b2477255. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 506, de 27 de maio de 2021b**. Dispõe sobre as regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de mai. 2021b. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6278627/RDC_506_2021_.pdf/e932e631-4054-4014-9ac9-9813474e44a4. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 508, de 27 de maio de 2021c**. Dispõe sobre as Boas Práticas em Células Humanas para Uso Terapêutico e pesquisa clínica, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de mai. 2021c. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/anvisa/2020/rdc0508_27_05_2021.pdf. Acesso em: 29 fev. 2024.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. **ADI 3510**. Rel. Min. Carlos Ayres Britto. v. 30, 2008. Disponível em: <https://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=AC&docID=611723>. Acesso em: 29 fev. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. CÓDIGO DE ÉTICA MÉDICA. **Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro 2018**. Brasília: 2019. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/images/PDF/cem2019.pdf>. Acesso em: 29 fev. 2024.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – CFM. **Resolução CFM nº 2.320, de 20 de setembro de 2022**. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2022/2320>. Acesso em: 29 fev. 2024.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE – CNS. **Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 29 fev. 2024.

CUNHA, G. L. *et al.* SOFT LAW NAS COALIZÕES INTERNACIONAIS: implicações para a política externa e para a participação parlamentar. **Revista de Estudos e Pesquisas Avançadas do Terceiro Setor**, v. 8, n. 1, p. 27-50, 2021.

DOUDNA, J. A.; CHARPENTIER, E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, issue 6213, 2014.

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

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein**, v. 15, n. 3, p. 369-375, 2017.

GREGÓRIO, F. S. Consequência sistêmicas da soft law para a evolução do direito internacional e o reforço da regulação global. **Revista de Direito Constitucional e Internacional**, v. 95, p. 299-320, 2016.

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

IHRY, R. J. *et al.* p53 inhibits CRISPR–Cas9 engineering in human pluripotent stem cells. **Nature Medicine**, v. 24, n. 7, p. 939-946, 2018.

ISHINO, Y. *et al.* Nucleotide sequence of the *iap* gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. **Journal of Bacteriology**, v. 169, n. 12, p. 5429-5433, 1987.

INTERNATIONAL BIOETHICS COMMITTEE. **Report of the IBC on updating its reflection on the human genome and human rights.** Paris: Unesco; 2015. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000233258>. Acesso em: 29 fev. 2024.

INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH. **Guidelines for stem cell research and clinical translation.** Skokie: ISSCR; p. 8, 2016. Disponível em: <<https://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translationd67119731dff6ddb37cff0000940c19.pdf>>. Acesso em: 29 fev. 2024.

JINEK, M. *et al.* A programmable dual-RNA–guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2012.

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

JOHNSON, T.; GIUBILINI, A. Genetic Immunisation. In: EDMONDS, D. (Ed.). **Future Morality**. Oxford, UK: Oxford University Press, 2021. Cap. 19, p. 191-201.

LAUXEN, E. C.; GOLDIM, J. R. Intervenções genéticas em seres humanos: aspectos éticos e jurídicos. **Barbarói**, n. 45, p. 202-226, 2015.

LEDFORD, Heidi. CRISPR, the disruptor. *Nature News*, v. 522, n. 7554, p. 20, 2015.

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

MAZZUOLI, V. O. **Curso de direito internacional público**. São Paulo: Editora Revista dos Tribunais, 2011.

MOJICA, F. J. M. *et al.* Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. **Molecular Microbiology**, v. 36, n. 1, p. 244-246, 2000.

MOJICA, F. J. M.; JUEZ, G.; RODRIGUEZ-VALERA, F. Transcription at different salinities of *Haloferax mediterranei* sequences adjacent to partially modified PstI sites. **Molecular microbiology**, v. 9, n. 3, p. 613-621, 1993.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE (NASEM). **International summit on human gene editing: A global discussion**. Washington, DC: The National Academies Press, 2015. Disponível em: <https://www.nationalacademies.org/our-work/international-summit-on-human-gene-editing>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE (NASEM). **Second International Summit on Human Genome Editing: Continuing the Global Discussion: Proceedings of a Workshop-in Brief**, 2019. Disponível em: <https://www.nap.edu/catalog/25343/second-international-summit-on-human-genome-editing-continuing-the-global-discussion>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE. **Third International Summit on Human Genome Editing**, 2023. Disponível em: <https://nam.edu/event/third-international-summit-on-human-genome-editing/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE. **Human genome editing: science, ethics and governance**. Washington: The National Academies Press, 2017. Disponível em: <http://comenius.susqu.edu/biol/312/nashumangenomeediting.pdf>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, ROYAL SOCIETY. **Heritable Human Genome Editing**. Washington, DC: The National Academies Press, 2020. Disponível em: <https://nap.nationalacademies.org/catalog/25665/heritable-human-genome-editing>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NIDHI, S. *et al.* Novel CRISPR–Cas systems: an updated review of the current achievements, applications, and future research perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3327, 2021.

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#:~:text=CRISPR%2C%20mais%20do%20que%20um,humano%20a%20um%20mund%20o%20melhor>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NOHARA, I. P. Conceitos jurídicos indeterminados e delimitação concreta da discricionariedade administrativa no pós-positivismo. **Revista da Procuradoria Geral do Estado de São Paulo**, n. 71, p. 167-193, 2010.

NUFFIELD COUNCIL ON BIOETHICS. **Genome editing: an ethical review**, 2016. Disponível em: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/genome-editing-an-ethical-review/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NUFFIELD COUNCIL IN BIOETHICIS. **Genome editing and human reproduction: social and ethical issues**, 2018. Disponível em: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/genome-editing-and-human-reproduction>. Acesso em: 29 fev. 2024.

NUSSBAUM, R. *et al.* **Thompson & Thompson Genética Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2008.

ODIN. **DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit**, 2023. Shop All. Disponível em: <https://www.the-odin.com/diy-crispr-kit/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

OLIVEIRA, R. S. de. **O papel da soft law na efetivação do direito ambiental internacional**. 2005. 176 f. Dissertação (Mestrado em Integração Latino-Americana) – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul.

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

ORGANIZACAO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E CULTURA (UNESCO). **Declaração universal sobre bioética e direitos humanos**. Unesco, 2005.

ORGANIZACAO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E CULTURA (UNESCO). **Declaração universal sobre o genoma humano e os direitos humanos: da teoria à prática.** Unesco, 1997.

PARLAMENTO EUROPEU. Direção-Geral dos Serviços de Estudos do Parlamento Europeu (DG EPRS). Unidade da Prospetiva Científica (STOA). **Mais dez tecnologias suscetíveis de transformar as nossas vidas: análise aprofundada.** Bruxelas, 2017. Disponível em: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/598626/EPRS_IDA\(2017\)598626_PT.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/598626/EPRS_IDA(2017)598626_PT.pdf). Acesso em: 29 fev. 2024.

RICHTER, H.; RANDAU, L.; PLAGENS, A. Exploiting CRISPR/Cas: interference mechanisms and applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 7, p. 14518-14531, 2013.

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.

SOUZA, J. C. Construindo o acesso transnacional à Justiça: a importância dos instrumentos de soft law. **Revista Vox**, n. 11, p. 28-37, 2020.

THE ROYAL SOCIETY. **Statement from the Organising Committee of the Third International Summit on Human Genome Editing.** 2023a. Disponível em: <https://royalsociety.org/news/2023/03/statement-third-international-summit-human-genome-editing/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

THE ROYAL SOCIETY. **Third International Summit on Human Genome Editing.** 2023b. Disponível em: <https://royalsociety.org/science-events-and-lectures/2023/03/2023-human-genome-editing-summit/>. Acesso em: 29 fev. 2024.

TU, Z. *et al.* Promoting Cas9 degradation reduces mosaic mutations in non-human primate embryos. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42081, 2017.

VERDIVAL, R. **As implicações bioético-jurídicas do uso da edição genética como protocolo terapêutico.** Salvador: Publicação independente, 2022.

VILAÇA, M. M.; PALMA, A. A nova genética para além da gestão de riscos e promoção da saúde: prolegômenos ao conceito de *Biodesign*. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 21, n. 3, p. 813-832, 2011.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Human genome editing: a framework for governance. Human genome editing: a framework for governance,** 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030060>. Acesso em: 19 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Human genome editing: Recommendations. Human genome editing: recommendations**, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030381>. Acesso em: 19 dez. 2022.

ZHANG, L. *et al.* AsCas12a ultra nuclease facilitates the rapid generation of therapeutic cell medicines. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 3908, 2021.

ZWART, H.; NELIS, A. What is ELSA Genomics? Science & Society Series on Convergence Research. **EMBO Reports**, v. 10, n. 6, p. 540-544, 2009.

NOTAS

ⁱ JOVEM CIENTISTA DO NOSSO ESTADO - FAPERJ (E-26/201.377/2021). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq): APQ/PRÓ-HUMANIDADES (421523/2022-0); Chamada Universal (421419/2023-7); Bolsista de Produtividade em Pesquisa - PQ2 (315804/2023-8).

ⁱⁱ “O mosaïcismo refere-se à presença de duas ou mais linhagens celulares (que diferem geneticamente, mas que são derivadas de um único zigoto) em um indivíduo ou amostra tecidual.” (NUSSBAUM *et al.*, 2008, *s/p.*).

ⁱⁱⁱ Caso uma violação contra *jus cogens* se caracterize, por exemplo, como um crime contra a humanidade, o caso será julgado, em última instância, pelo Tribunal Penal Internacional (TPI). Como estabelecido pela Comissão de Direito Internacional, transgressões a *jus cogens* serão julgadas pela Corte Internacional de Justiça (BARBOSA, 2014).

^{iv} Já é possível observar, nos EUA, o uso doméstico da ferramenta CRISPR-Cas9 através da venda de kits CRISPR (*DIY Bacterial Gene Engineering CRISPR Kit*), como os oferecidos pelo site the-odin.com (ODIN, 2023).