

ASPECTOS ÉTICOS DA TÉCNICA DE CRISPR-CAS9

Francimária Damasceno Lira¹

Hyandria Mendes Cotias²

Amanda Maria Villas Boas Ribeiro³

Resumo

O CRISPR-Cas9, técnica revolucionária de edição genética, tem despertado grande interesse devido ao seu potencial para corrigir mutações genéticas e introduzir novas funções no genoma. Apesar de suas aplicações promissoras na medicina, biotecnologia e pesquisa científica, o CRISPR-Cas9 também levanta questões éticas e morais. Logo, esse estudo teve como objetivo explorar as perspectivas bioéticas e implicações associadas ao uso do CRISPR-Cas9. Para isso foi utilizada como metodologia a pesquisa bibliográfica exploratória e descritiva, tendo como instrumento na coleta de dados os descritores em Saúde: “Bioética”; “CRISPR-Cas9”; “Edição de Genes”; “Ética clínica”, nas bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED); Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO); Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que permitiu a leitura e análise de 21 artigos. A revisão integrativa de literatura possibilitou uma compreensão abrangente dos princípios éticos envolvidos na edição genética, especialmente com o uso do CRISPR-Cas9. Também foi possível observar as limitações na disponibilidade de artigos primários e a necessidade de mais estudos e debate éticos relacionadas a edição genética, para que, assim, seu uso seja benéfico à toda sociedade.

Descritores

“Bioética”. “CRISPR-Cas9”. “Edição de Genes”. “Ética clínica”.

ETHICAL ASPECTS OF THE CRISPR-CAS9 TECHNIQUE

Abstract

¹ Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Excelência de Feira de Santana (UNEX/FSA). Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de bacharel em Biomedicina. E-mail: francimaria.lira@ftc.edu.br

² Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Excelência de Feira de Santana (UNEX/FSA). Artigo apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de bacharel em Biomedicina. E-mail: hyandriamendes@hotmail.com

³ Docente Orientadora do Centro Universitário de Excelência (UNEX/FSA). E-mail: villas.ribeiro@ftc.edu.br

CRISPR-Cas9, a revolutionary gene editing technique, has aroused great interest due to its potential to correct genetic mutations and introduce new functions into the genome. Despite its promising applications in medicine, biotechnology and scientific research, CRISPR-Cas9 also raises ethical and moral questions. Therefore, this study aimed to explore the bioethical perspectives and implications associated with the use of CRISPR-Cas9. For this, exploratory and descriptive bibliographic research was used as a methodology, using the following health descriptors as an instrument for data collection: "Bioethics"; "CRISPR-Cas9"; "Gene Editing"; "Clinical ethics", in the National Library of Medicine (PUBMED) databases; Online Scientific Electronic Library (SciELO); Virtual Health Library (VHL), which allowed the reading and analysis of 21 articles. The integrative literature review enabled a comprehensive understanding of the ethical principles involved in gene editing, especially with the use of CRISPR-Cas9. It was also possible to observe the limitations in the availability of primary articles and the need for more studies and ethical debate related to gene editing, so that its use is beneficial to society as a whole.

Descriptors

"Bioethics". "CRISPR-Cas9". "Gene Editing". "Clinical ethics".

Introdução

Por um longo período, os pesquisadores moleculares têm buscado maneiras, dentre os mecanismos de reparação celular, para manipular o DNA por meio da edição do genoma. Isso poderia lhes conferir a capacidade de modificar o material genético, corrigindo mutações ou introduzindo novas funções (Ayanoğlu, 2020).

Com isso, o CRISPR-Cas9 (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Espaçadas) emergiu como uma tecnologia revolucionária de edição de genes que permite modificar o DNA de forma precisa e eficiente. Tendo como base, portanto, uma sequência de RNA guia que direciona uma proteína chamada Cas9 para um local específico do genoma, onde ela corta o DNA, permitindo alterações ou modificações. Essa técnica tem sido amplamente utilizada em pesquisa científica, biotecnologia e medicina para estudar e potencialmente tratar uma variedade de doenças genéticas (Doudjna; Charpentier, 2014).

Após a descoberta da dupla fita de DNA, as tecnologias de modificação do material genético avançaram, porém, alterações em locais específicos continuaram desconhecidas. Corrigir doenças, mutações, estudar funções genéticas e rearranjos foram advenços que o CRISPR-Cas9 facilitou (Doudjna e Charpentier, 2014).

Dessa forma, a técnica de edição genética conhecida como CRISPR é comumente reconhecida como um dos maiores avanços na biologia molecular desde

a invenção da PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) (Tatay; Aznar, 2019). Segundo Jinek et al (2012), o processo evolutivo desse sistema teve origem em estudos sobre a resposta protetora de bactérias do tipo *Streptococcus pyogenes* contra patógenos virais, que identificaram um sistema semelhante à "imunidade adquirida".

Com o avanço das pesquisas, a edição por meio do sistema CRISPR-Cas9 foi se tornando altamente relevante pela variedade de aplicações promissoras que oferece, indo além do âmbito médico, podendo ser empregada em diversos setores, como agricultura, pecuária, preservação ambiental e até mesmo em aplicações mais singulares, como a produção personalizada de animais de estimação (Tatay; Aznar, 2019).

Entretanto, mesmo sendo considerada uma tecnologia genética recente e com potencial de aprimorar a qualidade de vida humana, ao mesmo tempo, suscita questões éticas relacionadas aos seus riscos e benefícios (López, 2021).

Essas questões são levantadas já que, através da edição em células somáticas, propõe-se o tratamento ou alívio de doenças, já o CRISPR na edição em células reprodutivas, tem a intenção de criar pessoas saudáveis (Eisemberg, 2021), geneticamente modificadas, levantando indagações quanto a bioética, a transferência para futuras gerações e os riscos.

Considerando a relevância dos princípios éticos inerentes ao tema em discussão, este trabalho tem por objetivo elucidar as perspectivas bioéticas relacionadas a aplicação e pesquisas que envolvem o uso da técnica de CRISPR-Cas9.

Método

Este trabalho trata-se de uma pesquisa bibliográfica, exploratória e descritiva desenvolvida por meio de uma revisão integrativa de literatura. Foi definido este tipo de revisão com objetivo de obter uma compreensão abrangente e aprofundada dos princípios éticos envolvidos na edição de genes, especificamente utilizando a técnica de CRISPR-Cas9.

Para o presente estudo, buscas foram realizadas utilizando-se os descritores em Saúde: "Bioética"; "CRISPR-Cas9"; "Edição de Genes"; "Ética clínica", e estes mesmos descritores em inglês: Bioethics". "CRISPR-Cas9". "Gene Editing". "Clinical

ethics”, nas bases de dados Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED); Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO); Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A seleção de artigos foi feita de acordo com critérios específicos, incluindo a disponibilidade de textos na íntegra, materiais gratuitos e nos idiomas inglês, português e espanhol, sem recorte temporal. Durante a realização deste trabalho, foram seguidas as seguintes etapas: Definição de tema e objetivo, busca por dados nas bases já citadas, coleta, análise e discussão.

Estabeleceram-se como critério de inclusão materiais de cunho científico publicados nas bases de dados mencionadas, idiomas inglês, português e espanhol, e que contemplassem os princípios éticos e as limitações da edição de genes utilizando a técnica de CRISPR-Cas9, não havendo restrição quanto ao tipo de trabalho. Como critério de exclusão, não foram utilizados estudos que não obedecessem aos idiomas selecionados, os artigos duplicados e que fugissem do tema proposto.

Resultados

Durante a etapa de pesquisa e triagem, foram analisados os títulos e resumos dos materiais para selecionar os que se enquadram na temática proposta, tendo sido encontrados 922 estudos, dos quais 47 localizados na SciELO, 107 na BVS e 768 na PUBMED, sendo excluídos 670 duplicados, restando 252.

Após releitura, a amostra final desta revisão foi constituída por 21 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos e que atendessem ao tema, sendo os demais não incluídos por não abordarem ou não acrescentarem nos aspectos éticos da técnica.

Discussão

Os autores Mendes e Apóstolo (2018) e Uddin et al (2020) afirmam que a técnica CRISPR-Cas9 revolucionou a biotecnologia, trazendo novas perspectivas para o futuro da edição genética, oferecendo um método para editar o genoma que utiliza o mecanismo “imunológico” das bactérias contra vírus, permitindo cortes precisos e eficientes no DNA e agregação na memória imunológica.

Em 1987, foi publicado o primeiro artigo mencionando O CRISPR, que indicava a existência de sequências repetidas em genes bacterianos, em especial na *Escherichia coli*, as quais, inicialmente, acreditavam não ter nenhuma função. Somente em 2005, com a junção de três laboratórios independentes, decifraram que a CRISPR seria um sistema de defesa contra vírus. Essas descobertas desencadearam o desenvolvimento da técnica de edição genética (Tatay; Aznar, 2019).

Com o advento da técnica, frequentemente sendo mencionada como uma "tesoura molecular" por possibilitar ações antes inviáveis, em uma simples atividade de cortar e colar, esta é a primeira vez historicamente que o ser humano tem a possibilidade de reescrever o código genético humano (Sganzerla; Pessini, 2020).

Sendo inicialmente concebida com o objetivo de tratar doenças genéticas hereditárias, ou seja, aquelas transmitidas para os descendentes e não diretamente ao indivíduo afetado, a técnica logo se mostrou promissora após experimentos bem-sucedidos em ratos e macacos. Isso levou os cientistas a considerarem a possibilidade de realizar estudos clínicos em seres humanos (Sganzerla; Pessini, 2020).

O cientista chinês He Jiankui gerou turbulência e curiosidade na comunidade científica global, em 2018, após anunciar por meio de um vídeo no YouTube a criação dos primeiros bebês geneticamente modificados do mundo. Meninas gêmeas chamadas Lulu e Nana, foram supostamente concebidas e nasceram após terem sido implantadas em uma mulher. Jiankui utilizou o procedimento conhecido como 'cirurgia genética', empregando a técnica do CRISPR-Cas9, e afirmou que o processo ocorreu de maneira 'segura', resultando em bebês 'saudáveis como qualquer outro' (Marchione M. 2019; Baxter, 2021).

Porém, o autor Baig (2019) menciona que um dos bebês teria uma cópia do gene CCR5, enquanto o outro teria o gene removido completamente, enfrentando a possibilidade de desenvolver doenças ao longo da vida, o que contraria a afirmação de que os bebês são saudáveis como qualquer outro.

A edição em células somáticas e a maioria das células embrionárias dependem de critérios como riscos, benefícios e consentimento, levantando, assim, menos debates éticos por afetar apenas o indivíduo, diferentemente das células germinativas, que afetam sua descendência (Lorenzo et al, 2019). Atualmente, sendo o sistema CRISPR-Cas9 a única forma que possibilita edições genéticas,

discussões que envolvem a linha germinativa, manipulação de embriões e CRISPR estão sempre associadas (Guttinger, 2017).

No Brasil, de acordo com a legislação vigente, é expressamente proibida a prática de engenharia genética em organismos vivos ou o manejo in vitro de DNA/ARN natural ou recombinante, caso não esteja em conformidade com as normas estabelecidas nesta Lei. Além disso, é proibida a engenharia genética em células germinativas humanas, zigotos humanos e embriões humanos, destacando-se a clonagem humana, sendo uma prática totalmente vedada pela legislação em vigor (BRASIL, 2005).

Mesmo que a edição do gene da linha germinal humana apresente certos benefícios únicos com a técnica de CRISPR-Cas9, ela traz consigo a capacidade de causar características indesejáveis, já que mesmo havendo soluções tecnológicas para mitigar as mesmas, dificilmente eliminaria todas (Baxter, 2021). Eisseberg (2021) afirma que, embora alguns defendam a aplicação de CRISPR na cura de doenças, ninguém será totalmente curado, e, mesmo considerando que a maior parte seja de DNA sem função específica, não há como garantir que não causaria impactos.

Já Savulescu et al (2015), defende que avançar na edição genética tem potencial de reduzir a prevalência de doenças genéticas, sendo que 6% dos nascimentos possuem defeito congênito, o que beneficiaria a humanidade e praticamente erradicaria essas doenças, sendo uma necessidade moral.

Há também que se mencionar a divergência de opiniões quanto a manipulação de embriões, onde alguns autores consideram aceitável e outros não (Lorenzo et al, 2019). Como mencionam Reyes e Lanner (2017), a disponibilidade de embriões e a aceitação de uso para pesquisa estão divididas em alguns tipos, como os não viáveis, os supernumerários (excedentes criados durante tratamento de fertilização in vitro) e os criados para fins de pesquisa.

A aplicação de técnicas de edição genética é um tema controverso, porém, fascinante, pois oferece a possibilidade de prevenir doenças e fazer mutações no genoma (LORENZO et al, 2019). Mas, apesar das inúmeras aplicabilidades do sistema CRISPR-Cas9, é importante conduzir estudos mais aprofundados e implementar métodos para determinar e minimizar as alterações fora do alvo e consequências não intencionais da edição de genes (Baltimore et al., 2015), além do

fato de o tema trazer consigo questões bioéticas relevantes e constantemente discutidas em todo o mundo.

Baltimore et al (2015) afirma que essas questões advêm do fato de, além do uso para modificar células somáticas, o sistema CRISPR-Cas9 pode ser utilizado para alterar o material genético, modificando assim, a linha germinativa humana, que será transmitida de geração em geração. Logo, a técnica traz questões complexas ligadas à eugenia, suscitando preocupações devido à falta de prudência histórica do homem na aplicação de novas tecnologias (Barbosa; Rampazo, 2020).

Nesse contexto, a edição da linha germinativa humana emergiu como uma das mais controversas, já que modificando o genoma de gametas e embriões há riscos imprevisíveis, os quais são agravados pela transmissibilidade das alterações para as gerações futuras. Essa abertura também levanta a perspectiva de ampliar o uso do CRISPR na linha germinativa, não apenas para prevenir doenças hereditárias, mas também para potencialmente melhorar capacidades humanas, ou selecionar características específicas em futuros bebês (Tatay; Aznar, 2019).

Entre o entusiasmo e desconforto das pessoas diante da possibilidade de edição genômica (Baltimore et al, 2015), há dois pontos a serem levados em consideração: se a tecnologia possui benefícios que superam os riscos associados seria, possivelmente, ético prosseguir. Entretanto, havendo modéstia nos benefícios, seria prudente evitar aplicações para melhoramento genético (Gumer, 2019).

Segundo Sganzerla e Pessini (2020) realizar tudo o que a tecnologia permite não é ético, especialmente quando isso põe em perigo a segurança genômica das gerações futuras. Não se trata apenas de ser excessivamente cauteloso, mas de ter responsabilidade ética diante de procedimentos cujos desfechos ainda são incertos e que podem ameaçar a continuidade da vida em nosso planeta. Enfatiza-se a prudência e a cautela, não o medo, sob uma perspectiva bioética.

A exemplo da necessidade de equilibrar a busca pelo avanço científico com a prudência e a cautela, existe uma grande disputa jurídica envolvendo a universidade de Berkeley nos EUA e a Universidade Sun Yat-Sen na China, esta última realizou um teste em embriões humanos inviáveis (que não resultam em nascimento) para reparar os genes responsabilizados pela beta-talassemia. Nesse teste, os cientistas descreveram que só obtiveram resultado em 4 dos 81 embriões separados. Apesar da primeira experiência não ter sido positiva como esperado, Huang, líder dos

cientistas, enfatizou a necessidade de novos experimentos para aumentar a precisão da técnica de edição genética (Liang P. 2015).

Dentre os grandes dilemas relacionados ao CRISPR-Cas9, está o patenteamento. Um dos casos mais conhecidos é a disputa de patente entre Zhang e as pesquisadoras Doudna e Charpentier, envolvendo o uso terapêutico do CRISPR-Cas9 em células humanas, a decisão foi favorável à Caribou Biosciences, empresa cofundada por Doudna. Esse processo pode restringir significativamente a aplicação dessas tecnologias. O patenteamento exclusivo pode aumentar substancialmente a lucratividade das empresas de biotecnologia, o que pode, por sua vez, gerar mais questões bioéticas (Ayanoğlu, 2020).

A discussão mais recente sobre o CRISPR ocorreu em 2020, na qual 24 países haviam proibido legalmente a edição do genoma em embriões humanos, enquanto 9 países impuseram proibições através de diretrizes. No entanto, ainda há países que não impõem restrições rigorosas à edição do genoma da linha germinativa (Ayanoğlu, 2020). Doudna e Charpentier (2014) afirmam que os cientistas e a sociedade precisam abordar as questões em torno dessa ferramenta poderosa.

Baltimore et al (2015) incentiva que sejam feitas pesquisas utilizando o sistema CRISPR-Cas9 de forma transparente em humanos e não humanos, para avaliar a eficácia do mesmo em terapia nas linhagens germinativas. E também defende que quaisquer práticas em todos os países sejam proibidas enquanto debates sociais e éticos são realizados e mais pesquisas são feitas, para que futuramente haja a utilização responsável da técnica.

O desafio está em que, com o conhecimento atual, mesmo que seja limitado em diversas áreas, reconhecemos que certas alterações extremas no genoma humano podem se tornar permanentes, afetando a capacidade reprodutiva da espécie. Além disso, em face de uma crise dessa magnitude, quem seria responsabilizado?

Conclusões

A pesquisa realizada proporcionou uma ampla compreensão das questões bioéticas relacionadas à aplicação da técnica de edição genética CRISPR-Cas9. Ficou evidente que, embora essa tecnologia ofereça promessas significativas no

campo da medicina e biotecnologia, ela também traz consigo uma série de preocupações éticas e morais.

Ao longo da revisão bibliográfica, foi possível observar que a capacidade de editar o genoma humano levanta questões profundas sobre os limites da intervenção humana na natureza e sobre os possíveis impactos a longo prazo das modificações genéticas. A discussão se estende desde o uso terapêutico para corrigir doenças genéticas até a possibilidade de aprimoramento genético e seleção de características em seres humanos.

A exemplo disso, temos a ação do cientista He Jiankui, que levantou questões cruciais sobre a segurança, responsabilidade e consentimento dos envolvidos, bem como sobre as implicações de longo prazo para as descendências, além de existir diferentes opiniões de pesquisadores, contra e a favor, nos avanços de pesquisas de edição genética.

Atualmente, a legislação brasileira vigente proíbe explicitamente a engenharia genética em células germinativas humanas, zigotos e embriões, refletindo preocupações éticas sobre os possíveis impactos de tais intervenções no curso da evolução humana.

Durante o levantamento de dados para compor a revisão, foi observada limitação na disponibilidade de artigos primários e materiais gratuitos, ponto este, que pode vir a gerar falta de informações a população em geral, dificultando, até que se forme opinião pública a favor ou contra os avanços na edição utilizando CRISPR-Cas9.

Diante dessas considerações, conclui-se que a aplicação da técnica CRISPR-Cas9 requer uma abordagem cautelosa e reflexiva, que considere não apenas os potenciais benefícios terapêuticos, mas também os riscos e preocupações éticas associados.

É essencial um diálogo amplo e inclusivo entre cientistas, profissionais de saúde, legisladores e a sociedade em geral para garantir que o desenvolvimento e uso dessa tecnologia ocorram de maneira ética e responsável, em benefício de toda a humanidade. É importante, também, investir e incentivar no desenvolvimento de senso crítico relacionados a edição genética nas instituições de ensino, especialmente nos cursos de saúde, para aprofundar o conhecimento frente a era da edição genômica.

Referências

AYANOGLU, Fátima; ELCIN, Ayye; ELCIN, Murat. **Questões bioéticas na edição do genoma pela tecnologia CRISPR-Cas9**. Turk J Biol, 44, 110-120, abril, 2020. DOI: 10.3906/biy-1912-52.

BAIG, Abdul. Mannan. **Human Genome-Edited Babies: First Responder with Concerns Regarding Possible Neurological Deficits**. ACS Chem. Neurosci., v. 10, p. 39-4, 2019. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b0066

BALTIMORE, David et al. **A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification**. Science, Washington, D.C., v. 348, n. 6230, p. 36-38, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aab1028> Acesso em 15 maio 2024.

BARBOSA, Christiane; RAPAZZO, Lino. **A nova técnica de engenharia genética CRISPR/CAS9 e sua repercussão ética: os avanços e desafios de sua aplicação à luz do princípio da dignidade da pessoa humana**. Revista Jurídica Cesumar, v. 20, n. 1, p. 103-117, jan./abr. 2020. DOI: 10.17765/2176-9184.2020v20n1p103-117.

BAXTER, Janella. **When is it Safe to Edit the Human Germline? Science and Engineering Ethics**, v. 27, p. 43, 2021. DOI: 10.1007/s11948-021-00320-x.

BRASIL. **Lei-Decreto Nº11.105, de 24 de março de 2005**. Brasília, DF, 14 de março de 2005. Disponível em <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2005/lei/11105.htm>. Acesso em: 05 maio 2024.

MARCHIONE, Marily. **China seems to confirm scientist's gene-edited babies claim**. CTV News. Disponível em: <https://www.ctvnews.ca/health/china-seems-to-confirm-scientist-s-gene-edited-babies-claim-1.4261767>. Acesso em: 18 de maio de 2024.

MENDES, Sandy; APÓSTOLO, Rodrigo. **CRISPR-CAS9: implicações técnicas e sociais; CRISPR-CAS9: implicaciones técnicas y sociales**. I CONGRESSO DE TECNOLOGIAS APLICADAS AO DIREITO. Direitos humanos, gênero e diversidade na era tecnológica [recurso eletrônico on-line]. Inclui bibliografia. ISBN: 978-85-5505-660-4. Belo Horizonte, 2018. p. D598. Disponível em: <www.conpedi.org.br> em publicações. Acesso em 05 maio 2024.

DOUDNA, Jennifer; CHARPENTIER, Emmanuelle. **The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9**. Science, v. 346, n. 6213, p. 125809, 2014. DOI: 10.1126/science.1258096.

EISSENBERG, Joel. In **Our Image: The Ethics of CRISPR Genome Editing**. BioMolecular Concepts, v. 12, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/bmc-2021-0001>. Acesso em: 06 maio 2024.

GÓMEZ-TATAY, Lucia; AZNAR, Justo. **CRISPR-CAS9. O maior avanço nas técnicas de edição de gene exige reflexão ética**. Cadernos de Bioética, 30(99), 171-185, 2019. DOI: 10.30444/CB.31

GUMER, Jennifer. **The Wisdom of Germline Editing: An Ethical Analysis of the Use of CRISPR-Cas9 to Edit Human Embryos**. The New Bioethics, v. 25, n. 2, p. 137-152, 2019. DOI: 10.1080/20502877.2019.1606151.

INFANTE-LÓPEZ, Dilany; CÉSPEDES-GALVIS, Mileidy; WILCHES-FLÓREZ, Angela. **CRISPR-CAS9: o debate bioético além da linha germinativa**. Pers Bioet, 25(2), e2529, 2021. DOI: 10.5294/pebi.2021.25.2.9

JINEK M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JÁ, Charpentier E. **Uma endonuclease de DNA guiada por RNA duplo programável na imunidade bacteriana adaptativa**. Ciência. 2012;337(6096):816-21. DOI: <https://www.science.org/doi/epdf/10.1126/science.1225829>

LIANG P, Xu Y, Zhang X, et al. **Crispr/Cas9: mediated gene editing in human tripronuclear zygotes.** *Protein Cell*. 2015 6(5):363-372. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25894090/>. Acesso em 19 de maio de 2024.

LORENZO, David; ESQUERDA, Montse; Grupo Interdisciplinar em Bioética. **Mapa de conflictos éticos de la técnica de edición genética CRISPR-Cas9.** *Medicina Clínica (Barcelona)*, Barcelona, v. 153, n. 9, p. 357-359, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.02>. Acesso em: 05 maio 2024.

REYES, Alvaro; LANNER, Fredrik. **Towards a CRISPR view of early human development: applications, limitations and ethical concerns of genome editing in human embryos.** *Development*, The Company of Biologists Ltd v. 144, p. 3-7, 2017. DOI: 10.1242/dev.139683.

SAVULESCU, Julian et al. **The moral imperative to continue gene editing research on human embryos.** *Protein Cell*, v. 6, n. 7, p. 476-479, 2015. DOI: 10.1007/s13238-015-0184-y.

SGANZERLA, Anor.; PESSINI, Leo. **Edição de humanos por meio da técnica do Crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas.** *Saúde Debate*, v. 44, n. 125, p. 527-540, 2020. DOI: 10.1590/0103-1104202012519.

UDDIN, Fathema; RUDIN, Charles; SEN, Triparna. **CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the Future.** *Frontiers in Oncology* 10: 1387, agosto, 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01387>

GUTTINGER, Stephan. **Confiança na Ciência: CRISPR–Cas9 e a Proibição de Humanos.** *Ética Científica Eng* (2018) 24:1077–1096, junho, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11948-017-9931-1>.