A utilização da técnica CRISPR-Cas9 na terapia gênica: Perspectivas futuras e impactos éticos

Autor(res)

Francis Fregonesi Brinholi
Lissa Yamaguti Kotani

Categoria do Trabalho

TCC

Instituição

CENTRO UNIVERSITÁRIO ANHANGUERA

Introdução

A técnica CRISPR-Cas9 é reconhecida como uma ferramenta revolucionária para edição genética, com grande potencial para transformar o tratamento de diversas doenças genéticas. Sua capacidade de alterar o DNA de maneira precisa e eficiente, abre novas possibilidades no campo da terapia gênica, trazendo esperança para o tratamento de doenças hereditárias e outras condições genéticas que antes eram consideradas incuráveis. Essa ferramenta permite, de forma precisa, deletar ou inserir genes específicos, sejam elas células germinativas ou somáticas, utilizando uma pequena sequência de RNA para guiar a enzima Cas9 até a sequência de DNA a ser clivada. Apesar de alguns progressos em resultados positivos em ensaios clínicos, o uso dessa ferramenta ainda enfrenta desafios significativos em termos de eficácia e segurança que impedem sua aceitação generalizada como um procedimento de sucesso, uma vez que há registros de efeitos adversos não toleráveis ou ausência de benefícios pós-tratamento. Além disso, embora muito promissora, a técnica ainda sofre muitos preceitos, correspondente aos riscos que ela traz, no que se diz ético. A finalidade do seu uso, é devidamente para a cura de doenças genéticas, tanto do doente como em todos próximos descendentes futuros, portanto, foram criadas regras específicas para estes tipos de estudos. Dessa forma, o uso da CRISPR-Cas9 levanta desafios éticos de grande relevância, como os efeitos da edição genética em seres humanos e as potenciais consequências para as gerações futuras. Ademais, o debate sobre sua aplicação terapêutica versus o uso para fins de melhoramento genético acrescenta complexidade às discussões sobre regulamentação e aceitação social. Nesse contexto o estudo da aplicação do CRISPR-Cas9 na terapia gênica torna-se fundamental, permitindo uma compreensão mais aprofundada tanto das suas possibilidades terapêuticas quanto dos desafios éticos que envolvem o uso dessa tecnologia inovadora.

Objetivo

Compreender o uso da técnica CRISPR-Cas9 na terapia gênica, investigando seus avanços, perspectivas futuras, mecanismo de ação e os impactos que seu uso nos traz. Além de identificar os principais desafios e limitações da técnica, com ênfase na segurança e eficácia, abordando os impactos éticos associados ao seu uso, incluindo a edição de genes em humanos e as consequências para gerações futuras.

Material e Métodos

O tipo de pesquisa realizada foi uma revisão de literatura, de natureza qualitativa e descritiva, com objetivo de reunir e compreender estudos que abordaram a utilização da técnica CRISPR-Cas9 na terapia gênica, suas perspectivas futuras e os impactos éticos associados. A pesquisa foi conduzida nos bancos de dados, Google Acadêmico e SciELO, utilizando publicações dos últimos 8 anos (2017-2025). Foram incluídos artigos científicos, dissertações e livros que discutiram o tema. As palavras-chaves utilizadas para a busca foram: "CRISPR-Cas9", "Terapia gênica", "Crispr-Cas9: vantagens e desvantagens". Após a verificação dos materiais, foi realizada uma triagem para selecionar os estudos mais relevantes, de acordo com a contribuição para o tema proposto. Os critérios incluíram publicações que exploraram a técnica CRISPR-Cas9 aplicada à terapia gênica , suas possíveis inovações e desafios éticos.

Resultados e Discussão

O sistema CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), traduzido como “Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas”, é uma ferramenta de edição genética, inicialmente observada em 1987, por um grupo de cientistas liderado por Yoshizumi Ishino, que identificou sequências de DNA repetitivas em bactérias ao estudar o genoma de Escherichia coli. No entanto, não compreendiam sua função na época. Francisco Mojica, um microbiologista espanhol, foi o primeiro a caracterizar o que hoje é chamado de CRISPR nos anos 2000, mas os principais nomes relacionados à descoberta e ao desenvolvimento dessa técnica são, Dra. Jennifer Doudna e Dra. Emmanuelle Charpentier, que publicaram um estudo essencial em 2012, que demonstrava como o sistema CRISPR-Cas tipo II usado pelas bactérias para defender-se de vírus, pode ser adaptado para editar o DNA em organismos vivos.

Denominado por Jansen et al., é uma série de regiões repetidas conhecidas como repetições diretas (DRs), intercaladas por regiões não repetidas ou espaçadoras que correspondem a fragmentos de DNA de vírus invasores. As DRs desempenham papel importante na estrutura do locus CRISPR e na formação do RNA guia, essencial para o sistema reconhecer e neutralizar o DNA invasor. Já os espaçadores ajudam as bactérias a reconhecer e neutralizar futuras infecções virais. E junto a região CRISPR, foram identificados genes que codificam para polimerases, nucleases e helicases, que ficaram conhecidos como Cas ou genes associados à região CRISPR. Sendo assim, o mecanismo de funcionamento desta região mostra que quando bactérias são expostas por elementos genéticos móveis, O sistema CRISPR-Cas ativa enzimas que clivam o dna invasor em pequenos fragmentos, de maneira, que esses fragmentos são inseridos no genoma bacteriano entre as sequências repetitivas do CRISPR, e como consequência a bactéria armazena a memória de infecções anteriores adquirindo proteção contra um subsequente ataque desses invasores.

Partindo desse pressuposto, a técnica CRISPR-Cas9, capaz de promover reparo de um gene mutado causador de doença, através da edição de uma sequência de DNA alvo específica, por meio de três moléculas: a enzima endonuclease Cas9 que cliva a fita dupla-hélice de DNA, um RNA guia que direciona o complexo CRISPR-Cas9 para a sequência-alvo que será modificada, e o DNA do organismo que contém a região a ser editada.

A terapia gênica nada mais é do que a capacidade de melhoria genética com foco na correção do gene mutado causador de uma doença, mediante a remoção, inserção ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico. Esse campo tem atraído um grande número de pesquisas voltadas para sua aplicação terapêutica, visando à possível cura de doenças genéticas, principalmente em doenças monogênicas, que apresentam uma única mutação genética causadora de doenças, como anemia falciforme por exemplo.

Entre os principais desafios que dificultam sua aplicação clínica estão, a eficiência na transferência do material genético e a precisão no direcionamento do gene para as células-alvo, além de questões relacionadas à duração da expressão do gene introduzido e à segurança do método, onde inclui efeitos off-target (alterações não

intencionadas fora do alvo desejado) e mutações indesejadas por inserção. Em organismos eucariotos quando a fita de DNA é clivada, a célula tende a reparar esse “dano” por meio de dois mecanismos naturais para manter a estabilidade do genoma, são elas, União Terminal Não Homóloga (NHEJ), ou Reparação por Recombinação Homóloga (HDR), podendo acarretar em erros na leitura. Ao se tratar de terapia gênica existem duas vertentes, uma delas é o tratamento de células somáticas que se assemelha a um transplante de órgão por exemplo, no qual o objetivo é corrigir genes em células de tecidos específicos de um único paciente, sem que essas alterações passem para os próximos descendentes. Já o outro, é o tratamento de células germinativas, que são responsáveis pela formação de um novo indivíduo, dessa forma, levantando questões éticas relacionadas à eugenia, uma vez que modifica permanentemente o material genético das futuras gerações.

Dessa maneira, a bioética surgiu dessas preocupações inerentes ao futuro das biotecnologias que avançam cada vez mais, avaliando os riscos do procedimento e as implicações morais envolvidas. Foram então recomendadas que: as pesquisas em edição genética devem avançar, mas sobre rigoroso cumprimento das normas éticas e legais de cada país, considerando os potenciais benefícios e riscos da técnica; uso terapêutico em células somáticas, onde não se pode afetar as futuras descendências; uso restrito apenas para pesquisas na linhagem germinativa, uma vez, que é cercada de riscos como o efeito off-target, mosaicismo (onde nem todas as células são alteradas), e imprevisibilidade dos efeitos em gerações futuras; além disso, destaca-se a importância de manter discussões abertas e regulares sobre a edição genética à medida que a tecnologia avança rapidamente.

As pesquisas sobre a técnica CRISPR-Cas9 têm avançado cada vez mais nos últimos anos, expandindo suas aplicações em diversos campos da ciência e medicina, explorando maneiras inovadoras para tratar de doenças genéticas, melhorar culturas agrícolas e desenvolver novas terapias contra o câncer. Um dos progressos notáveis proporcionados pela tecnologia CRISPR-Cas9 no tratamento de doenças genéticas reside nos feitos alcançados por companhias como Vertex Pharmaceuticals e CRISPR Therapeutics. Em novembro, elas comunicaram melhorias notáveis em pacientes que sofrem de talassemia beta e anemia falciforme. As duas enfermidades resultam de uma produção falha de hemoglobina, e os tratamentos envolveram a modificação genética de células da medula óssea dos próprios indivíduos, com o intuito de ativar novamente a produção de hemoglobina fetal, através da desativação do gene BLC11A. Os dados iniciais demonstraram que uma paciente com talassemia conseguiu interromper a necessidade de transfusões de sangue, e outra com anemia falciforme mostrou uma atenuação nos danos ocasionados pela obstrução dos vasos sanguíneos. A primazia nesta área é disputada por China e Estados Unidos, países que reúnem a maior parcela das pesquisas divulgadas a partir de 2013. Não obstante os progressos, a utilização clínica da CRISPR ainda impõe prudência, devido à escassez de informações e às implicações éticas envolvidas, como demonstrado pelo caso do cientista chinês He Jiankui, que foi sentenciado após anunciar a edição genética de embriões humanos.

Um marco recente na aplicação da CRISPR em 2024, foi o bebê chamado KJ Muldoon, que foi a primeira pessoa conhecida a receber uma terapia CRISPR personalizada, desenvolvida especificamente para corrigir uma mutação única em seu genoma. O menino nasceu com uma deficiência na enzima carbamoil fosfato sintetase 1 (CPS-1), essencial para o processamento de compostos nitrogenados provenientes da digestão de proteínas. A falha nessa enzima leva à altos níveis de amônia no sangue, tornando tóxico e potencialmente fatal e prejudicial ao cérebro. O tratamento foi desenvolvido em apenas seis meses, e embora ainda seja cedo para falar em cura definitiva, o bebê apresentou melhora clínica significativa após três doses da terapia. Esse caso demonstra a viabilidade de criar tratamentos genéticos personalizados em tempo recorde, reforçando a promessa do CRISPR.

Conclusão

A técnica CRISPR-Cas9 representa um avanço significativo na área da biotecnologia, especialmente na edição

genética, ao permitir intervenções precisas e eficientes no DNA. Inspirada em um mecanismo de defesa natural encontrado em bactérias, essa ferramenta revolucionou a forma como cientistas lidam com doenças genéticas, ao possibilitar a correção de mutações específicas no genoma humano. A simplicidade de uso, aliada ao seu baixo custo, tem impulsionado o desenvolvimento de pesquisas em diversas áreas da ciência, consolidando o CRISPR-Cas9 como uma das maiores inovações da medicina moderna. A relevância do tema abordado neste trabalho está diretamente relacionada
ao seu impacto na saúde pública e nas discussões éticas que emergem com sua aplicação. A possibilidade de editar genes humanos suscita tanto esperança quanto preocupação, pois ao mesmo tempo em que promete tratamentos para doenças hoje incuráveis, também levanta debates sobre os limites éticos dessa prática. Por isso, é essencial compreender os desdobramentos científicos e sociais dessa técnica, garantindo que ela seja utilizada com responsabilidade, segurança e equidade. O objetivo geral deste trabalho consistiu em analisar as perspectivas futuras
da técnica CRISPR-Cas9 e seus impactos éticos na terapia gênica. Os objetivos específicos incluíram descrever o funcionamento da ferramenta, destacar suas principais aplicações terapêuticas e discutir os desafios técnicos e éticos envolvidos. Após a realização do estudo, é possível afirmar que os objetivos foram atingidos, uma vez que a pesquisa proporcionou uma compreensão ampla do tema e possibilitou reflexões críticas sobre seus desdobramentos, tanto científicos quanto sociais.

Referências

ARAUJO, Aparecida. Crispr-Cas9: revolução científica e inquietação bioética. Conteúdo Jurídico, 2023. Disponível em https://conteudojuridico.com.br/consulta/ArtigOs/58691/crispr-cas9-revoluo-cientfica-e-inquietao-biotica#google_vignette. Acesso em: 01 out. 2024.

BARBOZA, Caroline; TERRA, Marcella; RIBEIRO, Maria Luísa; SILVA, Jacksiane. A TÉCNICA DE CRISPR-Cas9 NA TERAPIA GÊNICA: uma revisão da literatura. Revista Transformar, v. 13, n. 1, p. 652-671, jan./jul. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.23925/2175-8255.2019v13i1p652-671. Acesso em: 01 out. 2024.

BBC NEWS BRASIL. A tecnologia de edição de genes que usa 'tesouras moleculares'. 31 jan. 2018. Disponível em: https://www.bbc.com/portuguese/geral-42859746. Acesso em: 1 out. 2025.

BERNARDES, Vinicius; RODRIGUES, Gabriele; CABRAL, Mara; NERES, Liberta. A utilização da técnica CRISPR-Cas9 na terapia gênica. Research, society and Development, v. 10, n. 14, e75101421778, 2021. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21778/19358. Acesso em: 01 out. 2024.

CARLI, G. J. de; SOUZA, T. A. J. de; PEREIRA, T. C. A revolucionária técnica de edição genética “CRISPR”. Genética na Escola, São Paulo, v. 12, n. 2, p. 114–123, 2017. DOI: 10.55838/1980-3540.ge.2017.275. Disponível em: https://geneticanaescola.com/revista/article/view/275. Acesso em: 1 out. 2024.

CARNEIRO, Andréa; CARNEIRO, Newton. Edição de genoma pelo sistema CRISPR-Cas9 e sua aplicação no melhoramento do milho. Sete Lagoas, MG: Embrapa, 2020. (Documentos Embrapa, n. 257). ISSN 1518-4277. Disponível em: https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/infoteca/bitstream/doc/1128621/1/Doc-257.pdf. Acesso em: 01 out. 2024.

CASTRIGNANO, Silvana. Enzimas em biologia molecular. III. Tecnologia CRISPR-Cas9. Boletim do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, v. 1, p. 1-3, dez. 2017.Disponível em: https://periodicos.saude.sp.gov.br/BIAL/article/view/39813. Acesso em: 01 out. 2024.

DIVINO, Sthéfano; ALMEIDA, Isabela. MODIFICAÇÃO E EDIÇÃO GENÉTICA PELO SISTEMA CRISPR-CAS9: AS FRONTEIRAS ENTRE EUGENIA, AUTONOMIA, BENEFICÊNCIA E NÃO-MALEFICÊNCIA. Revista Jurídica de Literatura Brasileira, v. 5, n. 5, p. 2053-2082, 2023. Disponível em:

https://www.cidp.pt/revistas/rjlb/2023/5/2023_05_2053_2082.pdf. Acesso em: 01 out. 2024.
DOUDNA, Jennifer; CHARPENTIER, Emmanuelle. A nova fronteira da engenharia do genoma com CRISPR-Cas9. Science 346, 1258096 (2014). DOI: 10.1126/science.1258096 https://www.science.org/doi/10.1126/science.1258096.
GONÇALVES, Giulliana; PAIVA Raquel. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. Revendo Ciências Básicas, Einstein (São Paulo), v. 15, n. 3, p. 369-375, jul./set. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1679-45082017RB4024. Acesso em: 01 out. 2024.
HUPFFER, Maria; BERWIG, Altmann. A tecnologia CRISPR-CAS 9: da sua compreensão aos desafios éticos, jurídicos e de governança. Pensar: Revista de Ciências Jurídicas, v. 25, n. 3, p. 1-16, set. 2020. DOI: 10.5020/2317-2150.2020.9722. Acesso em: 1 abr. 2025.
LEDFORD, Heidi. Baby gets experimental CRISPR therapy to treat genetic disease. Nature, [s. l.], 15 maio 2025. Disponível em: https://www.nature.com/articles/d41586-025-01496-z. Acesso em: 19 mai. 2025.

LUSTOSA, André; . Potencial do Uso da Terapia Genética no Tratamento de Doenças. Dissertação (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciência da Educação e Saúde, Brasília, 2019.
PAIVA, Julio. Terapia Gênica e suas Aplicações no Tratamento de Doenças. 2017. 26 f. Dissertação (Graduação em Biomedicina) - Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Brasília, 2017.
SILVA, Adriana. EDIÇÃO GENÉTICA: técnica CRISPR/CAS9. Dissertação (Graduação em Biomedicina) - Universidade Presidente Antônio Carlos, Juiz de Fora, 2020.
SILVA, Ana Cláudia; JÚNIOR, José. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, v. 20, n. 3, p. 122-127, 2018. Disponível em: http://doi.org/10.23925/1984-4840.2018v20i3a2. Acesso em: 01 out. 2024.
WINTER, Barbara; VILAÇA, Murilo. Edição genética humana por meio da técnica CRISPR-Cas9: apontamentos e reflexões a partir da bioética e do biodireito. Revista Direitos Fundamentais e Alteridade, Salvador, v. 5, n. 2, p. 83-98, jul.-dez. 2021. ISSN 2595-0614.
ZORZETTO, Ricardo. A tesoura dos genes. Revista Pesquisa FAPESP, São Paulo, ed. 288, p. 12–18, fev. 2020. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2020/01/012-018_CAPA-Genetica_288.pdf. Acesso em: 1 abr. 2025.