



**BIOMEDICINA**

**FELIPE DINIIZ R. PEREIRA**

**CRISPR/CAS9: O PODER E A RESPONSABILIDADE DA EDIÇÃO  
GENÉTICA**

**Conselheiro Lafaiete**

**2023**



**BIOMEDICINA**

FELIPE DINIIZ R. PEREIRA

**CRISPR/CAS9: O PODER E A RESPONSABILIDADE DA EDIÇÃO  
GENÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Banca Examinadora do Curso de Biomedicina como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina pela Faculdade UNA.

Orientadora: Maria Eduarda Dutra de Rezende.

**Conselheiro Lafaiete**

**2023**

## RESUMO

A edição do genoma humano é uma das fronteiras mais emocionantes da ciência moderna. Ela tem o potencial de revolucionar a medicina e a biologia como as conhecemos, permitindo-nos tratar ou até mesmo curar doenças genéticas e melhorar a saúde humana de maneiras que antes só podíamos imaginar. Foram avaliadas a técnica utilizada e a bioética na edição genômica dos seres vivos, bem como sobre o uso do sistema CRISPR/Cas9 e seus respectivos usos da tecnologia na edição de genomas. Para isso, foi realizada revisões a fim de verificar o andamento de estudos que utilizam o sistema CRISPR/Cas9 aplicada nos dias de hoje, restringindo o uso da tecnologia. O CRISPR/Cas9 é uma "tesoura genética" que permite cortes precisos no DNA, facilitando a edição de sequências genéticas. Sua aplicação eficiente em diversos tipos de células e organismos possibilita a modificação precisa de genes e expressão gênica. No entanto, desafios como a entrega segura dos componentes, minimização de efeitos fora do alvo e preocupações éticas e regulatórias na edição do genoma humano representam obstáculos a serem superados para otimizar o potencial dessa revolucionária ferramenta de edição genômica. Ainda é crucial um debate abrangente e democrático sobre os benefícios e riscos do CRISPR/Cas9 envolvendo cientistas, governos, organizações, pacientes, cidadãos e a sociedade civil. Embora o CRISPR/Cas9 ofereça avanços significativos, sua poderosa capacidade exige responsabilidade e prudência por parte dos usuários.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sistemas CRISPR/Cas9. Anotação de Sequência Molecular. Genoma Humano. Bioética.

## 1. INTRODUÇÃO

A edição do genoma humano é uma das fronteiras mais emocionantes da ciência moderna. Ela tem o potencial de revolucionar a medicina e a biologia como as conhecemos, permitindo-nos tratar ou até mesmo curar doenças genéticas e melhorar a saúde humana de maneiras que antes só podíamos imaginar (Ojopi; Gregorio; Guimarães; Fridman ;Neto,2004)

A decodificadora Jennifer Doudna, Edição de Genes e o Futuro da Espécie Humana, o autor afirma que:

“Observando o modo com que há bilhões de anos as bactérias combatem os vírus, ela e seus parceiros de pesquisa descobriram algo capaz de transformar a vida humana: uma ferramenta de manuseio simples capaz de editar a estrutura do DNA. O CRISPR, como foi batizada, abriu um novo mundo de milagres da medicina e levantou delicadas questões éticas” (Isaacson, 2021, p.1).

A técnica mais conhecida de edição de genoma é o CRISPR/Cas9, uma ferramenta revolucionária que funciona como uma “tesoura genética”. O CRISPR/Cas9 permite aos cientistas fazer cortes precisos no DNA, permitindo a adição, remoção ou alteração de sequências genéticas específicas. Isso pode resultar em mudanças significativas na função celular, incluindo a produção de proteínas específicas (Isaacson, 2021).

Desde a sua descoberta em 2012, o CRISPR/Cas9 tem sido usado para uma variedade de aplicações, desde a criação de organismos geneticamente modificados até o desenvolvimento de novas terapias para o câncer. A ferramenta também tem o potencial de curar doenças hereditárias, um objetivo há muito perseguido pela medicina (Nemudryi; Nichols; Scherffius; Zahl; Wiedenheft, 2023).

No entanto, a edição do genoma humano não está sem controvérsias. Existem preocupações éticas e morais significativas associadas à manipulação do código genético humano. Além disso, ainda há muito que não entendemos sobre o genoma humano e os possíveis efeitos colaterais da edição genética (Sganzerla e Pessini, 2020).

A edição do genoma humano é uma área de pesquisa incrivelmente promissora que tem o potencial de transformar a medicina. No entanto, também é uma área que requer cautela e regulamentação cuidadosa para garantir que seja usada de maneira ética e segura (Organização Mundial da Saúde, 2021).

O propósito deste artigo é realizar uma avaliação abrangente da tecnologia empregada na edição genômica de organismos vivos. Isso inclui uma análise tanto das técnicas utilizadas quanto das questões éticas envolvidas. O foco principal é o sistema CRISPR/Cas9, uma ferramenta revolucionária que tem transformado o campo da genética. Este sistema tem sido utilizado de maneira extensa e variada na edição de genomas, permitindo avanços significativos na pesquisa genética. No entanto, seu uso também levanta questões éticas importantes que precisam ser cuidadosamente consideradas. Portanto, uma parte crucial deste artigo é dedicada a discutir essas implicações éticas e a necessidade de diretrizes claras para o uso responsável desta tecnologia poderosa.

## **2. METODOLOGIA**

Uma revisão bibliográfica exploratória foi realizada com o objetivo de verificar o progresso dos estudos que empregam o sistema CRISPR/Cas9 no contexto da bioética contemporânea, com foco na restrição do uso dessa tecnologia. A pesquisa foi conduzida durante os meses de agosto a novembro de 2023.

A metodologia de pesquisa envolveu a consulta a diversos bancos de dados, incluindo Scielo, PubMed e Google Acadêmico, além da Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, foi feita referência a um livro citado por

Isaacson, W. Os trabalhos apresentados em revistas científicas foram selecionados com base em sua abordagem técnica e científica.

No total, onze trabalhos foram revisados. O critério de inclusão principal foi a predominância de artigos em português e inglês. Dois artigos publicados antes de 2015 foram excluídos, pois não abordavam assuntos relacionados ao tema estudado e, portanto, não contribuíam para o artigo. Todos os trabalhos revisados tinham critérios relacionados ao CRISPR/Cas9.

A revisão bibliográfica foi uma ferramenta essencial para entender a aplicação e as implicações éticas do sistema CRISPR/Cas9. Através desta pesquisa, foi possível identificar as principais tendências e desafios na aplicação desta tecnologia, bem como as preocupações éticas associadas ao seu uso. A revisão também destacou a necessidade de diretrizes claras e regulamentações rigorosas para garantir que o uso do CRISPR/Cas9 seja seguro e ético.

Em conclusão, a revisão bibliográfica proporcionou uma visão abrangente do estado atual da pesquisa sobre o sistema CRISPR/Cas9 e a bioética. Os resultados desta revisão podem ser úteis para pesquisadores, profissionais de saúde e formuladores de políticas que buscam entender melhor as implicações éticas do uso desta tecnologia. A pesquisa também ressalta a importância de continuar a explorar e debater estas questões à medida que a tecnologia continua a evoluir

### **3. DISCUSSÃO**

#### **3.1 Sistema CRISPR/Cas9**

A tecnologia CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) está causando uma revolução na biologia e na engenharia genética, uma vez que, esta técnica inovadora permite a modificação do genoma de células animais e vegetais de maneira mais eficiente rápida e econômica do que os métodos tradicionais de engenharia genética (Vilela; Peixoto; Taketani, 2021).

A descoberta da tecnologia CRISPR foi possível devido ao estudo dos mecanismos naturais de defesa das bactérias contra os vírus bacteriófagos, ou seja, sua imunidade adaptativa as bactérias equipadas com este mecanismo que possuem uma proteína chamada Cas9, uma endonuclease que em conjunto com o CRISPR utiliza uma sequência de RNA guia, que forma pares de bases com sequências de DNA alvo permitindo que a proteína Cas9 corte essa sequência de DNA (Vilela; Peixoto; Taketani, 2021).

O sistema CRISPR/Cas9 é uma técnica de edição de genoma que representa uma inovação revolucionária na biologia molecular. Essa ferramenta atua como uma "tesoura genética" e permite que os cientistas realizem cortes precisos no DNA, possibilitando a adição, remoção ou alteração de sequências genéticas específicas (Sganzerla e Pessini, 2020).

Além disso, o sistema CRISPR/Cas9 é notável por sua versatilidade. Ele pode ser usado em uma ampla variedade de organismos e tipos de células, tornando-o uma ferramenta valiosa para muitos campos da biologia. A capacidade de fazer alterações genéticas precisas pode ajudar os pesquisadores a entenderem melhor a função dos genes e pode levar ao desenvolvimento de novas terapias para uma variedade de doenças (Arend; Pereira; Markoski, 2017).

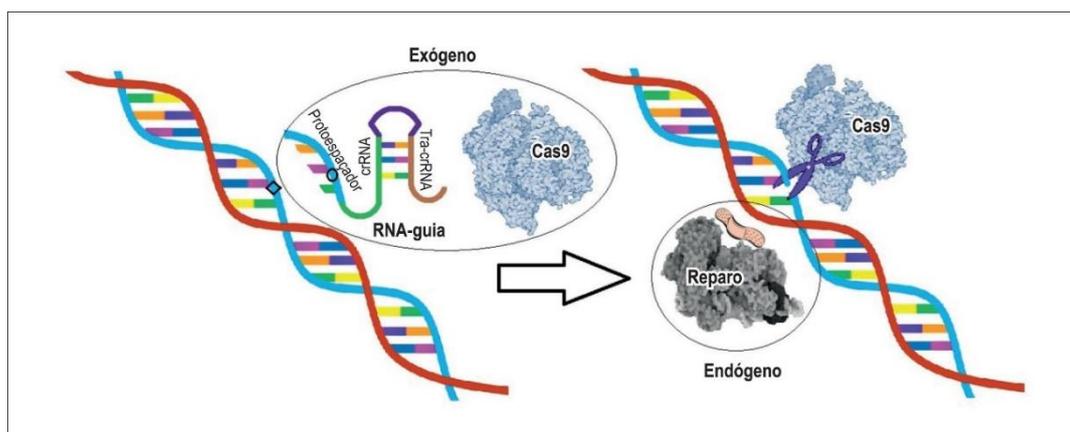
Portanto a tecnologia CRISPR, não só tem o potencial de transformar a engenharia genética, mas também oferece uma nova linha de defesa contra infecções virais, sendo uma ferramenta poderosa que está mudando a maneira como entendemos e interagimos com o genoma e com sua capacidade de fazer alterações precisas no DNA. Essa ferramenta tem o potencial de trazer avanços significativos em muitos campos desde a medicina até a agricultura no entanto como qualquer tecnologia poderosa também levanta questões éticas e de segurança que devem ser cuidadosamente consideradas (Vilela; Peixoto; Taketani, 2021).

### **3.2 Aplicações do CRISPR/Cas9**

O CRISPR/Cas9 pode ser usado para editar genes e expressão gênica de forma precisa e eficiente em vários tipos de células e organismos. O CRISPR/Cas9 tem grande importância para toda área da medicina, uma vez que, tem potencial terapêutico para tratar doenças genéticas, infecciosas e câncer, (Arend; Pereira; Markoski, 2017).

No processo de edição do alvo, o sistema CRISPR/Cas9, utiliza o RNA guia que é criado para identificar a sequência-alvo que se deseja alterar no DNA e introduzir mudanças. Quando o emparelhamento de bases nitrogenadas ocorre, devido à hibridização da sequência-alvo com a região do protoespaçador do RNA guia, algumas mudanças são adicionadas (figura 1), e a enzima Cas9 é ativada, provocando rupturas na dupla-hélice de DNA, onde há desajustes de emparelhamento por causa das mutações introduzidas. As rupturas acionam os sistemas de reparo celulares que reconstituem a dupla-hélice, incorporando as alterações provenientes do RNA guia. As novas mutações, em geral, geram defeitos na sequência e produzem proteínas inativas. Mas o mecanismo pode ser usado também para consertar mutações originalmente existentes no DNA e produzir proteínas ativas (Arend; Pereira; Markoski, 2017).

FIGURA 1 – Sistema CRISPR/Cas9



Fonte: Arend; Pereira; Markoski, 2017.

O progresso rápido dessa tecnologia inovadora viabilizou a condução de experimentos translacionais em células somáticas humanas, empregando a

edição genética por meio da técnica CRISPR. As primeiras aplicações terapêuticas já estão surgindo, detalhando até mesmo a otimização dos sistemas de entrega e aprimoramento da especificidade para garantir a segurança e eficácia do sistema (Gonçalves; Paiva, 2017).

Essa tecnologia está predominantemente sendo utilizada em doenças genéticas monogênicas, as quais, embora sejam raras, abrangem aproximadamente 10 mil condições descritas (Gonçalves; Paiva, 2017).

### **3.3 Desafios do CRISPR/Cas9**

O CRISPR/Cas9 enfrenta alguns desafios, como a o CRISPR/Cas9 levanta questões éticas e regulatórias sobre a edição do genoma humano (Sganzerla e Pessini, 2020).

Atualmente, os métodos de entrega incluem a transdução viral, a transfecção de plasmídeos e a injeção direta de RNA ou proteínas. Cada um desses métodos tem suas próprias limitações. Por exemplo, a transdução viral pode levar à integração aleatória do vetor viral no genoma do hospedeiro, potencialmente causando mutações indesejadas. Além disso, a eficiência de entrega pode variar dependendo do tipo de célula-alvo (Gomes; Oliveira, 2022).

Embora o sistema CRISPR/Cas9 seja geralmente preciso, ele pode às vezes cortar regiões do DNA que são semelhantes, mas não idênticas à sequência-alvo. Isso pode levar a mutações indesejadas e possíveis efeitos colaterais. Várias estratégias estão sendo desenvolvidas para minimizar esses efeitos fora do alvo, incluindo o uso de RNAs guias mais curtos e a modificação da enzima Cas9 para aumentar sua especificidade (Hupffer; Berwig, 2020).

A imunogenicidade do Cas9 e do sgRNA é outro desafio. O sistema imunológico do hospedeiro pode reconhecer e montar uma resposta imune contra esses componentes estranhos, potencialmente levando à destruição das células editadas. Além disso, a presença de anticorpos pré-existentes contra o Cas9, que é derivado de bactérias, pode limitar a eficácia da edição do genoma (Gomes; Oliveira, 2022).

Além desses desafios técnicos, o CRISPR/Cas9 também levanta

questões éticas e regulatórias significativas. A possibilidade de editar o genoma humano, especialmente o DNA germinativo, tem implicações profundas. Embora isso possa potencialmente permitir a correção de mutações genéticas que causam doenças, também abre a porta para a possibilidade de “melhoramento” genético e levanta preocupações sobre a equidade, o consentimento informado e o potencial abuso dessa tecnologia (Sganzerla e Pessini, 2020).

A bioética originou-se das preocupações inerentes ao avanço contínuo das biotecnologias, que crescem em paralelo com o desenvolvimento da ciência e a expansão do conhecimento, ameaçando a própria vida no planeta. É inegável que, em nome da ciência, diversas pessoas conduziram experimentos em seres humanos, cabendo à bioética restringir tais ações e apresentar os dilemas filosóficos relacionados ao valor do ser humano. Apesar do entusiasmo geral, essa abordagem não está alinhada com a maioria dos princípios bioéticos, tornando essencial esclarecer todo o mecanismo de utilização para possibilitar avanços significativos (Bernardes; Rodrigues; Cabral; Neres, 2021)

### **3.4 Considerações éticas**

A bioética é uma área que estuda os valores e princípios morais envolvidos nas aplicações da biologia e da medicina, buscando promover o respeito à vida, à dignidade humana e à justiça. A governança é o processo de tomada de decisão e implementação de políticas públicas, que envolve a participação de diferentes atores, como governos, organizações, empresas e cidadãos. A bioética e a governança são fundamentais para garantir que a tecnologia do CRISPR-Cas9 seja usada de forma responsável, segura e benéfica para a humanidade (Hupffer; Berwig, 2020).

Apesar de seu enorme potencial, o uso do CRISPR/Cas9 também levanta questões éticas importantes. A possibilidade de fazer alterações genéticas que podem ser passadas para as gerações futuras (conhecidas como edições germinativas) tem implicações significativas e é um assunto de debate intenso. É crucial que continuemos a explorar essas questões à medida que avançamos na utilização desta poderosa ferramenta (Sganzerla e Pessini, 2020).

Outras questões éticas em torno do uso de tecnologias de edição de genoma em outras formas de vida. Por exemplo, o CRISPR/Cas9 tem sido usado para criar “mosquitos gene drive” que são geneticamente modificados para combater doenças como a malária. Embora isso possa ter benefícios óbvios para a saúde humana, também levanta questões sobre a manipulação de ecossistemas e a possível extinção de espécies (Gomes; Oliveira, 2022).

O risco de erros na edição do genoma. Embora o CRISPR/Cas9 seja uma ferramenta incrivelmente precisa, ainda há a possibilidade de “fora do alvo” edições, onde o DNA é cortado no local errado. Isso pode ter consequências imprevistas e potencialmente prejudiciais. Além disso, uma vez que uma edição genética é feita, é permanente e não pode ser desfeita. Isso significa que qualquer erro tem o potencial de ser passado para as gerações futuras (Gomes; Oliveira, 2022).

#### **4. CONCLUSÃO**

O sistema CRISPR/Cas9 é uma das maiores descobertas científicas do século XXI, que tem o potencial de transformar a medicina, a agricultura, a biotecnologia e outras áreas do conhecimento humano. Os cientistas adaptaram esse sistema para criar uma “tesoura genética” que pode ser programada para cortar qualquer região do genoma de forma precisa e eficiente.

O CRISPR/Cas9 tem diversas aplicações práticas, que vão desde a correção de mutações causadoras de doenças genéticas, como a anemia falciforme e a fibrose cística, até a criação de organismos transgênicos com características desejáveis, como resistência a pragas e herbicidas. Além disso, o CRISPR/Cas9 pode ser usado para estudar as funções dos genes e as interações entre eles, ampliando o conhecimento sobre a biologia molecular e celular.

No entanto, o uso do CRISPR/Cas9 também traz desafios e dilemas éticos, que devem ser considerados com responsabilidade e cautela. A manipulação do código genético humano pode ter consequências imprevisíveis e irreversíveis, que podem afetar não apenas o indivíduo editado, mas também as gerações futuras. Além disso, o CRISPR/Cas9 pode ser usado para fins

questionáveis ou mal-intencionados, como a criação de armas biológicas, a eugenia ou a modificação de características não relacionadas à saúde, como a aparência ou a inteligência.

Portanto, é necessário que haja um debate amplo e democrático sobre os benefícios e os riscos do CRISPR/Cas9, envolvendo não apenas os cientistas, mas também os governos, as organizações, os pacientes, os cidadãos e a sociedade civil. É preciso estabelecer normas e regulamentações que garantam o uso ético, seguro e justo dessa técnica, respeitando os direitos humanos, a diversidade, a autonomia e a dignidade das pessoas. O CRISPR/Cas9 é uma ferramenta poderosa, que pode trazer avanços significativos para a humanidade, mas que também exige responsabilidade e prudência por parte de quem a utiliza.

## 5. Referências

AREND, M.C.; PEREIRA, J.O.; MARKOSKI, M. M.. O sistema crispr/cas9 e a possibilidade de edição genômica para a cardiologia. **Arquivos brasileiros de cardiologia**. v. 108, n. 1, p. 81-83, janeiro 2017. Doi <https://doi.org/10.5935/abc.20160200>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/s7rhcrlnyjvmcdftrdsytDs/>. Acesso em: 12 out. 2023.

BERNARDES, V.A.; RODRIGUES, G.M.; CABRAL, M.R.L.; NERES, L.L.F.G. The use of crispr-cas9 technique in gene therapy. **Research, society and development**, v. 10, n. 14, p. E75101421778, 2021. Doi: 10.33448/rsd-v10i14.21778. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21778>. Acesso em: 17 nov. 2023.

GOMES, I. G. G.; OLIVEIRA, R. T. D. de. **A ética relacionada a edição de genes em humanos na técnica de crispr-cas9**. 2022. Trabalho de conclusão de curso (Biomedicina) - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2022. p. 1-14. Disponível em: <https://repositorio-api.uniso.br/server/api/core/bitstreams/f83a71f4-9359-4020-94a9-8074ae6e0018/content>. Acesso em: 21 nov. 2023.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A.. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Revendo ciências básicas**, são paulo/sp, v. 15, n. 3, p. 369-375, jul-set 2017. Doi <https://doi.org/10.1590/s1679-45082017rb4024>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/cpw3g6fgy8srqk5hs83ddkr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 nov. 2023.

HUPFFER, H. M.; BERWIG, J. A.. A tecnologia crispr-cas 9: da sua compreensão aos desafios éticos, jurídicos e de governança. **Revista de ciências jurídicas**, v. 5, n. 3, 2020. Doi <https://doi.org/10.5020/2317-2150.2018.9722>. Disponível em: <https://ojs.unifor.br/rpen/article/view/9722>. Acesso em: 21 nov. 2023.

ISAACSON, W.. **A decodificadora: jennifer doudna, edição de genes e o futuro da espécie humana**. Rio de janeiro: Intrínseca; 2021.

NEMUDRYI, A; ARTEM ,N; NICHOLS , A; JOSEPH, E. SCHERFFIUS, A.; ANDREW, M.Z.;TREVOR, W.T.B. Crispr-based engineering of rna viruses. **Scienceadvances**, [s. L.], v. 9, n. 37, 13 set. 2023. Doi [doi: 10.5281/zenodo.8210145](https://doi.org/10.5281/zenodo.8210145). Disponível em: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/sciadv.adj8277>. Acesso em: 1 nov. 2023.

OJOPI, E. P. B., GREGORIO, S.P.; GUIMARÃES P.E.M; FRIDMAN, C.; DIAS N. E; O genoma humano e as perspectivas para o estudo da esquizofrenia. **Revista de psiquiatria clínica**. v. 1, p. 9 - 18, 26 jul. 2004. Doi <https://doi.org/10.1590/s0101-60832004000100003>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/f6st4p9dygwcgckkhdcvkdz/>. Acesso em: 26 ago. 2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Oms emite novas recomendações sobre edição do genoma humano para avanço da saúde pública**. [s. L.], 12 jul. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/12-7-2021-oms-emite-novas-recomendacoes-sobre-edicao-do-genoma-humano-para-avanco-da-saude>. Acesso em: 13 set. 2023.

SGANZERLA, A.; PESSINI, L.;. Edição de humanos por meio da técnica do crispr-cas9: entusiasmo científico e inquietações éticas. **Saúde debate**: rio de janeiro, v. 44, n. 125, p. 527 - 540, 27 jul. 2020. Doi <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012519>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sdeb/a/8z84lrtpq6x zr77d3jtwdg/>. Acesso em: 3 ago. 2023.

VILELA, F.J.F.; PEIXOTO, G.R.; TAKETANI, N.F.. Uma análise bioética do uso da tecnologia crispr. **Revista ensaios pioneiros**, [s. L.], v. 5, n. 1, 18 ago. 2021. Doi doi: <https://doi.org/10.24933/rep.v5i1.233>. Disponível em: <https://ensaiospioneiros.usf.emnuvens.com.br/ensaios/article/view/233>. Acesso em: 21 nov. 2023.