

**AVANÇOS E DESAFIOS DAS TERAPIAS GÊNICAS NO TRATAMENTO DE
DOENÇAS HEREDITÁRIAS**
**ADVANCES AND CHALLENGES OF GENE THERAPIES IN THE TREATMENT
OF HEREDITARY DISEASES**

Nathalya Evelyn Tavares de Jesus¹
Daniella da Silva Porto Cavalcanti²
Aroldo Vieira de Moraes Filho³

RESUMO: A terapia gênica representa uma das mais promissoras inovações da biotecnologia moderna, fundamentando-se na inserção, substituição ou modificação de genes para corrigir mutações responsáveis por doenças hereditárias. A busca pelo entendimento genético iniciou-se há séculos, consolidando-se com a descoberta da estrutura do DNA por Watson e Crick, marco essencial para o avanço da biologia molecular e da medicina. Este estudo teve como objetivo analisar o uso da terapia gênica no tratamento de doenças hereditárias, destacando seus fundamentos, técnicas e desafios. Tratou-se de uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo, exploratório e descritivo, realizada entre julho e outubro de 2025, por meio de artigos científicos disponíveis em bases como PubMed, SciELO e Google Acadêmico. As análises evidenciaram que técnicas como o DNA recombinante e o sistema CRISPR-Cas9 possibilitam intervenções precisas e eficazes, promovendo o reparo genético e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. O referencial teórico aborda a aplicação de vetores virais e não virais, bem como as distinções entre terapia somática e germinativa, ressaltando os avanços e dilemas éticos envolvidos. Observou-se que, embora existam desafios como a entrega eficiente do material genético, os efeitos *off-target* e as limitações éticas, os progressos alcançados indicam um futuro promissor para o uso clínico dessas terapias. Conclui-se que a terapia gênica se consolida como um marco transformador na medicina, oferecendo perspectivas reais de cura e prevenção de doenças hereditárias até então consideradas incuráveis.

Palavras-chave: CRISPR-Cas9; Edição genética; Biotecnologia terapêutica.

ABSTRACT: Gene therapy represents one of the most promising innovations in modern biotechnology, based on the insertion, replacement, or modification of genes to correct mutations responsible for hereditary diseases. The quest for genetic understanding began centuries ago, consolidating with the discovery of the DNA structure by Watson and Crick, an essential milestone for the advancement of molecular biology and medicine. This study aimed to analyze the use of gene therapy in the treatment of hereditary diseases, highlighting its fundamentals, techniques, and challenges. This was a qualitative, exploratory, and descriptive bibliographic research, conducted between July and October 2025, using scientific articles available in databases such as PubMed, SciELO, and Google Scholar. The analyses showed

¹ Graduanda do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.

² Pesquisadora Mestre e doutoranda Colaboradora

³ Doutor/Professor Orientador do TCC do Centro Universitário Alfredo Nasser.

that techniques such as recombinant DNA and the CRISPR-Cas9 system enable precise and effective interventions, promoting genetic repair and improving the quality of life of patients. The theoretical framework addresses the application of viral and non-viral vectors, as well as the distinctions between somatic and germline therapy, highlighting the advances and ethical dilemmas involved. It was observed that, although challenges such as the efficient delivery of genetic material, off-target effects, and ethical limitations exist, the progress achieved indicates a promising future for the clinical use of these therapies. It concludes that gene therapy is consolidating itself as a transformative milestone in medicine, offering real prospects for the cure and prevention of hereditary diseases previously considered incurable.

Keywords: CRISPR-Cas9; Genetic editing; Therapeutic biotechnology.

1. INTRODUÇÃO

Há séculos observa-se uma busca contínua por conhecimentos e descobertas relacionadas à genética, cujas investigações remontam a milênios, período em que filósofos e estudiosos já demonstravam interesse em compreender os fundamentos biológicos da humanidade. Anos mais tarde a descoberta do DNA, realizada por James Watson e Francis Crick, se tornou um marco importante na amplificação de possibilidades na biologia molecular, oportunidades de estudos genéticos que hoje se fazem de suma importância para a população mundial. Com isso, tornou-se viável a percepção e conhecimentos de genes, no âmbito da biologia molecular, marco importante para a medicina, podendo se diferenciar, por exemplo, características normais anatomicamente e patológicas (Coutelle; Hacein 2019).

Assim sabemos que existe uma grande gama de indivíduos diagnosticados com doenças raras de origem hereditária no Brasil, os quais enfrentam diversos desafios relacionados à obtenção do diagnóstico, às possibilidades de tratamento e impacto sobre a estrutura familiar. Considera-se “rara” a enfermidade que atinge aproximadamente 65 pessoas em cada 100 mil habitantes. Em sua maioria, essas condições apresentam caráter crônico e degenerativo, muitas vezes sem cura ou terapias plenamente eficazes. Estima-se que cerca de 80% dos casos possuam origem genética, o que reforça sua transmissão hereditária. Esse cenário traz implicações relevantes para a formulação de políticas de saúde voltadas ao núcleo familiar, à reprodução e ao cuidado intergeracional, uma vez que tais doenças podem atravessar várias gerações. Apesar do avanço das pesquisas nas últimas décadas, ainda se tem uma variabilidade pequena de tratamentos de fato eficazes para cada uma dessas patologias, o que mostra claramente a necessidade de atenção maior para tais casos de saúde pública, com a expectativa de futuramente minimizar a ocorrência de tais fatos (Bulaklak; Gersbach, 2020; Zatz, 2001).

Nas últimas décadas, o avanço da biotecnologia tem possibilitado novas perspectivas para o tratamento de doenças hereditárias por meio da terapia gênica. Essa abordagem baseia-se na introdução ou modificação de material genético com o objetivo de corrigir mutações responsáveis por diversas enfermidades. Entre as formas mais simples e promissoras, destacam-se as vacinas de DNA e RNA, que demonstraram eficácia não apenas na prevenção de doenças infecciosas, mas também como estratégia experimental para condições genéticas. Outra possibilidade é a inserção de genes saudáveis em substituição aos defeituosos, permitindo restaurar funções essenciais comprometidas pelas mutações. Além disso, tanto técnicas *in vivo* quanto *ex vivo* vêm sendo exploradas, utilizando vetores virais e não virais, ampliando as alternativas para aplicações clínicas, como ocorre por exemplo, na produção de insulina, utilizada em tratamento por um grande público insulino dependente (Silva; Teixeira, 2018).

Portanto, a complexidade do genoma humano e a diversidade de doenças genéticas acrescentam uma camada de dificuldade às investigações científicas, levantando a questão sobre a possibilidade de se descobrir tratamentos eficazes para uma ampla gama de doenças hereditárias. Embora a terapia gênica abra um vasto campo de oportunidades, ela também enfrenta desafios consideráveis, especialmente em relação aos aspectos éticos, à segurança dos tratamentos e à ocorrência de possíveis efeitos colaterais inesperados, fatores que exigem análise cuidadosa e constante aprimoramento. Nesse contexto, surgem questionamentos sobre as técnicas inovadoras que vêm sendo utilizadas para minimizar tais limitações e ampliar a eficácia terapêutica. Sabe-se que a genética e a biologia molecular têm apresentado um crescimento expressivo nos últimos anos, permitindo que certas patologias já possam ser controladas ou amenizadas por meio da terapia gênica, o que desperta interesse em compreender de que forma esses avanços ocorrem e se consolidam na prática clínica. A análise contempla os sucessos obtidos até o momento, bem como as perspectivas de descobertas futuras que podem ampliar as opções terapêuticas disponíveis e contribuir significativamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por condições genéticas (Silva; Barbosa Junior, 2018).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo discutir a aplicação da terapia gênica no tratamento de doenças hereditárias, abordando seus princípios fundamentais, os avanços científicos recentes e os desafios que ainda limitam sua implementação clínica. Além disso, discutir as implicações éticas e regulatórias dessa tecnologia, considerando o impacto potencial que pode gerar na medicina moderna.

2. METODOLOGIA

A presente pesquisa caracterizou-se como uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo, exploratório e descritivo, foi desenvolvida com o objetivo de reunir, analisar e discutir publicações científicas sobre o uso da terapia gênica no tratamento de doenças hereditárias.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre julho e outubro de 2025, nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando os descritores “terapia gênica”, “doenças hereditárias”, “CRISPR-Cas9”, “edição genética” e “DNA recombinante”, em português e inglês. Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e 2025, disponíveis na íntegra, em português ou inglês, que abordassem de forma direta a aplicação da terapia gênica em doenças hereditárias humanas, apresentando metodologia científica clara e relevância acadêmica comprovada, foram excluídos trabalhos duplicados, textos opinativos, revisões sem base teórica consistente, estudos que não envolvessem doenças hereditárias humanas ou que não apresentassem dados metodológicos suficientes para análise crítica.

Após a seleção, os estudos foram lidos e analisados na íntegra, considerando aspectos como tipos de vetores utilizados, técnicas de edição gênica empregadas, resultados clínicos, limitações, desafios éticos e perspectivas futuras. As informações obtidas foram comparadas e interpretadas de maneira crítica e qualitativa, buscando identificar avanços e lacunas na área.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Conceito de terapia gênica

A terapia gênica pode ser definida como a correção de mutações ou outras condições patológicas por meio da edição ou da inserção direta de material genético. Essa abordagem utiliza técnicas de DNA recombinante para introduzir genes funcionais em substituição, complementação ou modificação de genes defeituosos. O gene inserido com finalidade terapêutica recebe a denominação de *transgene*, a fim de distingui-lo dos genes endógenos do indivíduo. Já o organismo que incorpora esse material genético é denominado transgênico. A efetividade dessa estratégia é alcançada quando o transgene passa a expressar o produto proteico que estava ausente ou alterado, restabelecendo, assim, o fenótipo normal do paciente (Pacesa; Pelea; Jinek 2024).

No decorrer do tempo novas pesquisas surgiram, e conseqüentemente novas oportunidades, descobertas promissoras para o futuro, onde percebe-se a capacidade de manipulação desses genes, para o tratamento e até mesmo prevenção de diversas enfermidades,

como ocorre por exemplo, com as vacinas de DNA/RNA, além abordagens terapêuticas para doenças hereditárias, oferecendo a possibilidade de corrigir mutações genéticas diretamente no DNA dos pacientes, assim gerando a chance não apenas de tratar os sintomas, mas sim invalidar de vez a patologia. Muitas condições genéticas são resultantes de mutações que comprometem a função de proteínas essenciais ao organismo, nesse contexto a tentativa de introdução de genes saudáveis, podem reverter o quadro e gerar uma melhor qualidade de vida para o paciente (Ginn *et al.*, 2018).

Assim ao citar sobre a terapia gênica é importante ressaltar que tais doenças genéticas podem ser ocasionadas de formas diferentes, sendo algumas vezes monogênicas, onde apenas um gene sofre a mutação, ou poligênicas onde mais de um gene sofre a mutação, tornando o tratamento mais complexo. As primeiras propostas de utilização da modificação genética em terapias concentraram-se, sobretudo, nas doenças hereditárias monogênicas. Por envolverem alterações em apenas um gene, essas enfermidades mostraram-se mais favoráveis às intervenções por terapia gênica. Quando a introdução de cópias funcionais do gene alterado ocorre de forma eficiente, a expressão do transgene pode resultar na reversão do quadro clínico. Assim, em teoria, corrigir mutações relacionadas a patologias monogênicas, como a hemofilia e a fibrose cística, apresenta menor complexidade, especialmente com o uso de tecnologias de edição como o sistema CRISPR-Cas9, em comparação com doenças de origem multifatorial, a exemplo do câncer (Pace *et al.*, 2024).

A terapia gênica constitui uma abordagem terapêutica essencial para o tratamento de doenças originadas pela ausência ou alteração de um gene. Essa técnica pode ser aplicada de diferentes formas, incluindo a introdução de um gene funcional, a supressão da expressão de um gene defeituoso ou a modificação direta de sua sequência genética (Bernardes, 2020).

3.1.1 Adição de Genes

A adição gênica consiste na inserção de um gene funcional no organismo com o objetivo de atuar sobre um fator específico responsável pela doença. Essa abordagem pode complementar o uso de outros fármacos que atuam no mesmo mecanismo, potencializando a eficácia do tratamento. Nos primeiros estudos de terapia gênica, foram empregados vetores retrovirais, ao genoma das células-alvo para estes estudos (Lei *et al.*, 2024).

3.1.2 Inibição Genética

A inibição genética tem como propósito bloquear ou silenciar a expressão de um gene mutado ou defeituoso que resulte na produção de uma proteína tóxica ou em níveis anormais de uma proteína específica. Dessa forma, busca-se interromper o efeito prejudicial causado pela expressão gênica inadequada (Oliveira *et al.*, 2018).

3.1.3 Edição Gênica

A edição gênica baseia-se na correção direta de mutações responsáveis por determinadas doenças, por meio da inserção, remoção ou alteração de segmentos específicos do DNA. Essa técnica utiliza nucleases programáveis, capazes de modificar regiões genômicas com alta precisão, permitindo estudar funções gênicas ou restaurar genes alterados em distúrbios hereditários e adquiridos (Pace *et al.*, 2024).

Nos últimos anos, têm sido desenvolvidas ferramentas de edição mais seguras e direcionadas, especialmente voltadas para o tratamento de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e a talassemia. Esses avanços representam um grande potencial para a correção genética definitiva dessas doenças (Pace *et al.*, 2024).

3.2 Vetores

Nas últimas décadas avanços significativos na engenharia genética permite que tais terapias sejam realizadas de diversas formas, tanto *in vivo*, quando o gene é inserido diretamente no indivíduo, quanto *ex vivo*, que é quando o gene é modificado em outro vetor e reintroduzido no paciente, onde utiliza-se vetores virais e não virais (Tabela 1) para essas manipulações, atingindo uma transferência gênica mais segura, fato esse que ocorre, por exemplo, na produção de insulina onde se utiliza seres como bactérias, introduzindo genes na mesma, para sintetizar o produto e posteriormente ser utilizado por humanos (Coutelle, Hacein 2019).

Tabela 1. Comparação de Vetores Virais (AAV, Adenovírus e Lentivírus)

Característica	Vírus Adeno-Associado (AAV)	Adenovírus	Lentivírus
Tipo de Ácido Nucleico	DNA fita simples	DNA fita dupla	RNA

Tamanho do Genoma (Aprox.)	Pequeno (~4.8 kb)	Grande (~35 kb)	Médio (~8–9 kb)
Integração no Genoma	Mínima (episomal)	Não integrativo (episomal)	Sim (integra no genoma)
Expressão Gênica	Longa duração	Curta a média duração	Longa duração e estável
Células Alvo	Alta eficiência in vivo	Ampla gama de células	Células divisíveis e não divisíveis
Resposta Imune	Baixa a moderada	Forte resposta inflamatória	Geralmente baixa
Capacidade de Carga	Limitada	Alta capacidade	Moderada
Segurança	Alto perfil de segurança	Imunotoxicidade relevante	Risco baixo de mutagênese insercional

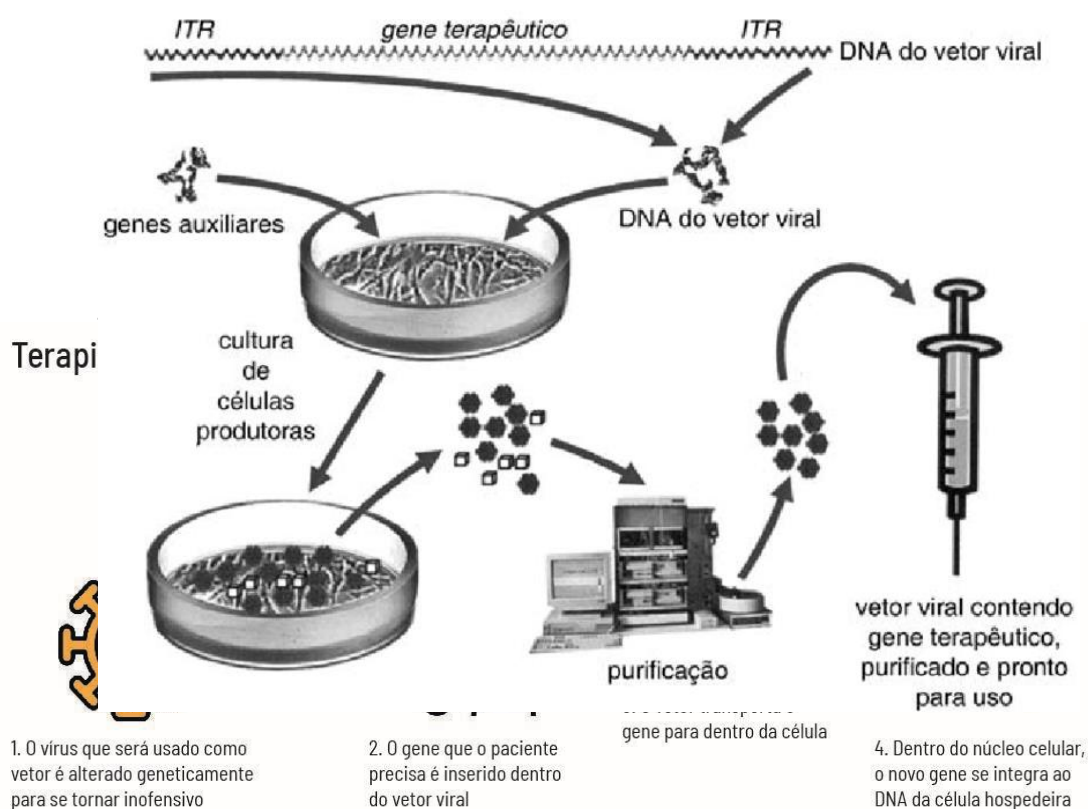
Fonte: Oliveira, *et al.*, 2018

Dessa forma vetores não virais, como por exemplo, lipossomas, nanopartículas, CRISPR-Cas9, correspondem a partículas produzidas de forma sintética que transportam o DNA plasmidial contendo o transgene de interesse. Esse material pode ser encapsulado ou associado a compostos químicos, sendo posteriormente liberado no local desejado para promover a transferência genética. Além do DNA, esse tipo de vetor também é capaz de veicular moléculas artificiais, como fragmentos de RNA. Os plasmídeos, por sua vez, são moléculas de DNA circular que existem de maneira independente no interior de células bacterianas e podem ser transferidos entre diferentes bactérias. A inserção de sequências de DNA heterólogo em plasmídeos vetoriais possibilita que células-alvo expressem e traduzam a proteína desejada. Já os vetores virais como, adenovírus, retrovírus, são derivados de vírus com genomas de DNA ou RNA. Para sua construção, é necessário identificar as sequências virais essenciais para a replicação e o empacotamento do genoma, bem como compreender os mecanismos que permitem a entrega do gene terapêutico (transgene) às células-alvo (Silva; Teixeira, 2018).

O genoma viral pode ser modificado para remover genes essenciais à replicação e à patogenicidade, substituindo-os por sequências heterólogas e abrindo espaço para a inserção do transgene. Dessa forma, o vírus deixa de ser patogênico e passa a funcionar exclusivamente como um vetor de transporte de material genético. A utilização desses vetores permite estudar genes funcionais, corrigir mutações genéticas, expressar proteínas terapêuticas e desenvolver vacinas voltadas ao combate de tumores e agentes infecciosos (Meshram *et al.*, 2025).

Apesar de sua eficiência na entrega do material genético, alguns vírus mantêm características patogênicas, o que implica riscos de infecção e genotoxicidade, exigindo atenção à segurança do vetor escolhido. Ao projetar um vetor viral, é fundamental considerar propriedades como: baixa toxicidade celular, ausência de resposta imune contra o vetor e o transgene, capacidade de integração em sítios específicos, além de estabilidade e expressão prolongada do gene inserido, assim como pode-se observar na Figura 1, onde utiliza-se o DNA do vetor viral juntamente com genes auxiliares, que irão levar o gene terapêutico de interesse até a célula cujo tem-se interesse em realizar o tratamento (Walther; Stein, 2000)

Figura 1- Utilização de estruturas virais para replicação de material genético em terapia



Fonte: Bernardes, 2020.

As doenças hereditárias, como a fibrose cística, a distrofia muscular de Duchenne e algumas formas de hemofilia, possuem um grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados, muitas vezes apresentando tratamentos paliativos ou de eficácia limitada. Nesse contexto, a terapia gênica representa uma alternativa inovadora, pois busca não apenas tratar os sintomas, mas modificar a causa subjacente da doença (Maule; Arosio; Cereseto, 2020).

Embora a terapia genética abra um vasto campo de oportunidades, ela também enfrenta desafios consideráveis. Aspectos éticos, a segurança dos tratamentos e a possibilidade de efeitos colaterais inesperados são fatores essenciais que precisam ser analisados com cautela. A complexidade do genoma humano e a diversidade de doenças genéticas acrescentam uma camada de dificuldade às investigações e avanços nesse setor, onde dia após dia tem-se a necessidade de um novo estudo, novas descobertas para tratamento da enorme gama de patologias hereditárias (Oliveira *et al.*, 2018).

Dentre esses desafios estão a diferença entre a terapia gênica germinativa e a somática. A terapia gênica da linha germinativa consiste na modificação de genes presentes nas células germinativas, como os espermatozoides e os óvulos. Após a fecundação, o zigoto formado carrega o gene alterado, que é replicado e transmitido a todas as células do organismo durante o desenvolvimento embrionário. Assim, as alterações genéticas realizadas nessa etapa podem ser herdadas pelas gerações futuras. Embora, em teoria, essa técnica ofereça potencial para eliminar doenças hereditárias, diversos países entre eles Suíça, Alemanha e Austrália proíbem sua aplicação clínica, devido aos riscos éticos e biológicos desconhecidos, incluindo possíveis efeitos adversos a longo prazo sobre a descendência. Além disso, trata-se de um procedimento de alto custo e complexidade, o que limita sua viabilidade prática em larga escala. Em contraste, a terapia gênica somática atua por meio da introdução de material genético terapêutico em células somáticas, ou seja, células do corpo que não participam da reprodução. Por não afetar o genoma das futuras gerações, essa abordagem gera menos controvérsias éticas em comparação com a terapia germinativa (Nardi *et al.*, 2002)

Apesar de ser considerada mais segura, a terapia somática ainda enfrenta desafios técnicos significativos, especialmente no que diz respeito à integração precisa do gene modificado ao genoma do paciente. A inserção em locais inadequados do DNA pode, ao invés de corrigir, provocar novas alterações patológicas. Além disso, é essencial garantir que o nível de expressão do gene introduzido seja adequadamente controlado, uma vez que tanto a sub-expressão quanto a super expressão podem resultar em efeitos indesejáveis ou até no desenvolvimento de novas doenças (Khan, 2019).

3.3 CRISPR Cas-9

Desse modo no decorrer dos anos, e com novas descobertas na área do desenvolvimento genético, teve-se um avanço importante no quesito de transformações genéticas, onde técnicas

inovadoras como o CRISPR-Cas9 (conjunto de repetições palindrômicas curtas regularmente espaçadas) foram desenvolvidas a fim de aprimorar cada vez mais as terapias gênicas. Entre os anos de 2020 e 2023 foi aprovada a primeira edição gênica utilizando o CRISPR-Cas9, essa técnica já vinha sendo estudada por diversos cientistas e químicos, como por exemplo, Emmanuelle Charpentier e Jennifer A. Doudn, químicas que ganharam prêmio Nobel em 2020, por revolucionar a edição utilizando o CRISPR-Cas9, podendo assim ser uma realidade agora palpável nas transformações gênicas e conseqüentemente tratamento de doenças hereditárias (Fathema *et al.*, 2020).

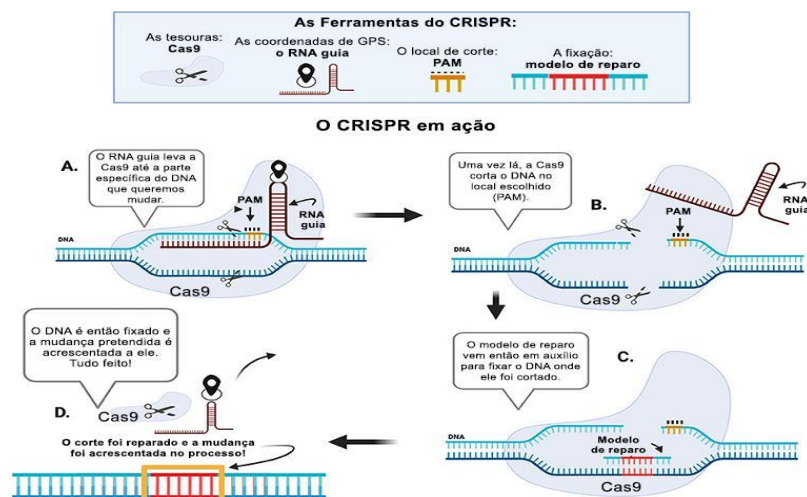
O CRISPR-Cas9 trata de uma parte presente no genoma de bactérias *Streptococcus pyogenes*, alguns estudos realizados com esses seres possibilitaram saber que mesmo se tratando de organismos simples e unicelulares, possuem um meio de se proteger, ou seja, um sistema imune, no caso das bactérias esse sistema é formado por um mecanismo molecular capaz de combater os vírus que a invadem, nesse caso o sistema CRISPR. Na espécie específica citada anteriormente, se faz presente a proteína Cas9, que reage semelhante a uma nuclease, ou seja, corta moléculas de DNA, nesse caso são popularmente conhecidas como tesoura molecular, a mesma em casos de infecções irá cortar os bacteriófagos, protegendo a bactéria da infecção, isso ocorre de forma que quando a bactéria percebe a presença do bacteriófago em sua célula, a mesma engloba a uma parte específica da sua estrutura de DNA, nesse caso, o CRISPR. Apesar de ser um organismo simples, as bactérias utilizam esse meio para que em um possível novo contato com esse bacteriófago, já tenha uma resposta imune preparada para agir (Oliveira *et al.*, 2018).

Em um segundo contato, quando o bacteriófago entra colide com a bactéria, a mesma libera um RNA mensageiro, conhecido como guia que foi transcrito pelo organismo unicelular anteriormente e ficou armazenado no crispr, esse RNA mensageiro guia se associa com a enzima cas 9, e assim conseguem reagir contra o vírus que está tentando infectar a bactéria, cortando o DNA viral (Pacesa; Pelea; Jinek, 2024).

No genoma humano, essa proteína presente nas bactérias podem ser utilizadas para realizar edições gênicas. O DNA humano é formado por uma sequência de bases nitrogenadas, a combinações de centenas dessas bases em sequências específicas forma os genes, que posteriormente darão origem a proteínas, que em cada parte do organismo dará características específicas para cada indivíduo. O CRISPR-Cas9 pode ser utilizado para realizar deleções e modificações nas sequências desses genes, conseqüentemente alterando a proteína formada posteriormente, ou seja, no caso de doenças genéticas traz a possibilidade da deleção desse

gene patológico, tornando possível a cura de uma grande variabilidade de patologias, assim como podemos observar na Figura 2 que segue, onde o sistema CRISPR-Cas9 realiza o corte necessário e a inserção da nova sequência de genes (Ginn, *et al.*, 2017).

Figura 2- Utilização do CRISPR CAS 9 e suas ferramentas para terapia gênica



Fonte: Way et al., 2022.

Antes da implementação do CRISPR-Cas9 já existia outras formas e possibilidades de edições gênicas, porém de difícil manipulação, ponto esse que o mesmo apresenta maior aplicabilidade, pois possui uma forma de utilização mais acessível e de baixo custo (Oliveira *et al.*, 2018).

3.4 Principais aplicações

No mundo existem várias patologias que se iniciaram por formações inadequadas de sequências de genes, e o CRISPR pode corrigir isso. Para exemplificar tal fato pode-se citar a anemia falciforme, onde em uma única base nitrogenada faz com que os eritrócitos sejam produzidos de formas inadequadas, já que mudança nos aminoácidos formados geram um dobramento diferente da proteína, e ao invés de se formar uma globulina, forma-se um bastão, impossibilitando o transporte correto de oxigênio. O CRISPR-Cas9, é capaz de reverter esses tipos de casos, utilizando a Cas9 juntamente com um RNA guia que vão procurar em todo genoma o gene que se busca, e assim que localizado a Cas9 irá cortá-lo, porém em situações normais esse DNA iria se recuperar da mesma forma existente anteriormente, e toda a deleção realizada seria em vão, por essa razão que associa-se juntamente com o Cas9 e o RNA mensageiro, um DNA modelo, para que assim além do corte realizado seja inserido a base

nitrogenada que deseja, com isso o gene será transcrito e traduzido em uma hemoglobina normal (Lei *et al.*, 2024).

Esse método de transformação gênica pode trazer a solução para uma vasta quantidade de patologias, sendo possível realizar modificações até mesmo no indivíduo na fase de zigoto, onde um feto que se desenvolveria com alguma doença específica, geralmente genética, chegue ao final de seu desenvolvimento sem essa enfermidade, graças as edições gênicas como o CRISPR-Cas9 (Lei *et al.*, 2024).

Além da anemia falciforme, existem uma grande variedade de patologias genéticas que poderiam ser tratadas e até mesmo curadas com o uso da terapia gênica, como por exemplo, a fibrose cística (FC). A FC é uma doença genética autossômica recessiva que afeta principalmente os pulmões e o sistema digestivo. Ela é causada por mutações no gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), responsável pela codificação de um canal de cloro essencial para a regulação da viscosidade do muco nas superfícies epiteliais. A falha nesse mecanismo resulta em secreções espessas e pegajosas que comprometem funções respiratórias e digestivas, levando a infecções crônicas e redução significativa da expectativa de vida dos pacientes (Coutelle; Hacein, 2019).

Durante décadas, o tratamento da fibrose cística baseou-se apenas no manejo sintomático da doença, sem interferência direta na sua causa genética. No entanto, os avanços em biotecnologia e engenharia genética abriram novas possibilidades terapêuticas, com destaque para a terapia gênica. Diferentemente dos moduladores de CFTR, que são eficazes apenas em algumas mutações específicas, as terapias gênicas têm potencial de aplicação mais ampla, já que visam corrigir diretamente a base genética da doença (Lei *et al.*, 2024).

Um dos principais marcos dessa abordagem foi o desenvolvimento da tecnologia CRISPR-Cas9, uma ferramenta de edição genômica que permite a modificação precisa do DNA em locais-alvo. Com essa tecnologia, tornou-se possível restaurar a função do CFTR por meio da correção de mutações pontuais, substituição de exons defeituosos ou inserção de cópias funcionais do gene. Entre as estratégias promissoras estão a utilização de editores de base, que permitem alterar nucleotídeos específicos sem a necessidade de quebrar as fitas de DNA, e a edição primária, que combina a ação de uma nuclease Cas9 com uma transcriptase reversa guiada por RNA (Oliveira, *et al.*, 2018).

Além disso, técnicas como Integração Direcionada Independente de Homologia (HITI) e o uso de super-exons oferecem alternativas eficientes para contornar as limitações do Reparo por Homologia (HDR), que ainda apresenta baixa eficiência *in vivo*. Essas abordagens visam

inserir partes funcionais do gene CFTR diretamente no genoma celular, com maior precisão e estabilidade (Lei *et al.*, 2024).

Outro aspecto relevante da terapia gênica na FC é o desenvolvimento de modelos experimentais. Organoides intestinais e células epiteliais derivadas de pacientes com mutações específicas vêm sendo utilizados para testar a eficácia das estratégias de correção genética. Modelos animais, como camundongos e ovelhas geneticamente modificados, também têm permitido simular a patologia da doença e avaliar a resposta a diferentes intervenções (Coutelle; Hacein, 2019).

Apesar dos progressos, diversos desafios permanecem. A entrega eficiente dos componentes da terapia gênica às células-alvo, a resposta imunológica a vetores virais, a renovação constante do epitélio pulmonar e o risco de efeitos fora do alvo são obstáculos importantes que ainda precisam ser superados antes da aplicação clínica em larga escala (Coutelle; Hacein, 2019).

Nesse contexto, a terapia gênica representa uma abordagem promissora e em constante evolução no tratamento da FC. Ela oferece não apenas a possibilidade de tratar a causa fundamental da doença, mas também abre caminho para uma cura definitiva. Os avanços em edição genômica, aliados ao desenvolvimento de modelos experimentais mais precisos, fortalecem a perspectiva de que, em um futuro próximo, pacientes com FC possam se beneficiar de terapias mais eficazes e personalizadas (Researchgate, 2025).

Além desse modo de edição gênica, também existe a presença de algumas medicações já aprovadas no mercado, desenvolvidas por meio da terapia gênica para o tratamento de doenças consideradas raras. A maioria das doenças raras não possui origem genética direta, mas, conforme já citado anteriormente, doenças genéticas são aquelas nas quais a ausência ou o funcionamento inadequado de um ou mais genes constitui a causa principal do distúrbio. Apesar do avanço das terapias gênicas, até dezembro de 2019 o FDA havia aprovado apenas três produtos farmacêuticos específicos para o tratamento de doenças genéticas, conforme Nardi *et al.*, (2020);

- Hemgenix (*etranacogene dezaparvovec*): indicado para o tratamento da hemofilia B, produzido pela CSL Behring e comercializado por US\$ 3,5 milhões em dose única.
- Luxturna (*voretigene neparvovec*): utilizado no tratamento da distrofia hereditária da retina associada a mutações no gene RPE65, desenvolvido pela Spark Therapeutics e licenciado à Novartis, com preço aproximado de US\$ 850 mil.

- Zolgensma (*onasemnogene abeparvovec-xioi*): destinado à atrofia muscular espinhal, produzido inicialmente pela AveXis e posteriormente absorvido pela Novartis, disponível nos Estados Unidos desde 2019 por US\$ 2,5 milhões em dose única.

3.5 DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

3.5.1 Entrega eficiente e segura relacionada a durabilidade e controle de expressão gênica

A eficiência e segurança na entrega do material genético são desafios centrais no desenvolvimento da terapia genética para o tratamento de doenças hereditárias. O sucesso da terapia depende da capacidade de transportar o gene terapêutico de forma precisa às células-alvo, garantindo que ele seja incorporado e expresso adequadamente sem causar danos. Para isso, diversos vetores têm sido explorados, sendo os vetores virais os mais comuns devido à sua alta eficiência de transdução. No entanto, vetores virais apresentam riscos, como a imunogenicidade, que pode desencadear respostas imunes adversas no paciente, além da possibilidade de inserção do gene em regiões genômicas não desejadas, provocando mutações e até câncer (Oliveira *et al.*, 2018).

Além dos vetores virais, pesquisas avançam no desenvolvimento de vetores não virais, como nanopartículas lipídicas, poliméricas e sistemas baseados em exossomos, que prometem menor imunogenicidade e maior segurança. Um desafio adicional é garantir a entrega eficiente para tecidos específicos, principalmente aqueles de difícil acesso, como o sistema nervoso central, onde a barreira hematoencefálica limita a passagem de grandes moléculas e partículas. Tecnologias de direcionamento específico, como a modificação do vetor com ligantes que reconhecem receptores celulares específicos, estão em desenvolvimento para aumentar a precisão da terapia (Bernardes, 2020).

Outro aspecto crítico é o controle da dose genética entregue, já que tanto a subexpressão quanto a superexpressão do gene podem comprometer o tratamento. Portanto, estratégias de regulação gênica, utilizando promotores específicos ou sistemas de ativação controlada, são essenciais para garantir a eficácia e a segurança do tratamento (Oliveira *et al.*, 2018).

Desse modo, a durabilidade do efeito terapêutico e o controle preciso da expressão gênica são aspectos fundamentais para o sucesso da terapia genética no tratamento de doenças hereditárias. Após a entrega do gene terapêutico, é essencial que ele seja mantido ativo pelo

tempo necessário para promover o benefício clínico desejado, evitando a necessidade de múltiplas administrações, que podem aumentar riscos e custos (Ginn, *et al.*, 2018).

Um dos principais desafios é garantir que o gene inserido seja expressado de forma estável e controlada nas células-alvo. Em terapias utilizando vetores virais integrativos, como os retrovírus, o gene terapêutico pode ser incorporado ao genoma da célula, potencialmente permitindo expressão duradoura. No entanto, esse tipo de vetor apresenta riscos associados à inserção genômica, podendo desregular genes próximos e causar efeitos adversos. Por outro lado, vetores não integrativos, como os adenovírus, tendem a promover expressão gênica temporária, limitando a duração do efeito terapêutico (Coutelle; Hacein, 2019).

Nesse contexto, o controle da expressão gênica é igualmente importante para evitar super expressão ou sub. expressão do gene introduzido. Estratégias de regulação incluem o uso de promotores específicos de tecidos, que limitam a ativação do gene apenas nas células desejadas, e sistemas reguláveis que permitem controlar a expressão do gene por meio de estímulos externos, como drogas. Isso é crucial para evitar toxicidade causada por níveis excessivos da proteína terapêutica ou para ajustar o tratamento conforme a resposta do paciente (Oliveira *et al.*, 2018).

Além disso, a renovação celular é um fator que influencia a durabilidade do tratamento. Em tecidos com alta taxa de renovação celular, como a pele ou o sangue, o gene inserido pode ser perdido com o tempo, exigindo abordagens que permitam a modificação de células-tronco ou o desenvolvimento de tratamentos repetitivos (Coutelle; Hacein, 2019).

3.5.2 Efeitos *off-target* na terapia genética

Os efeitos *off-target* representam um dos principais desafios no desenvolvimento seguro e eficaz da terapia genética, especialmente em técnicas de edição gênica como o CRISPR-Cas9. Esses efeitos correspondem a modificações genéticas indesejadas que ocorrem em regiões do genoma diferentes do alvo pretendido, podendo resultar em mutações inesperadas, desregulação gênica ou até ativação de oncogenes (Chehelgerdi *et al.*, 2024).

A ocorrência de efeitos *off-target* pode comprometer significativamente a segurança do paciente, causando toxicidade celular, instabilidade genômica e aumentando o risco de desenvolvimento de câncer ou outras doenças. A precisão das ferramentas de edição é, portanto, fundamental para minimizar esses riscos e garantir que apenas a sequência gênica correta seja alterada (Azeez, 2024).

Para reduzir os efeitos *off-target*, diversas estratégias têm sido desenvolvidas, incluindo a utilização de variantes de nucleases com maior especificidade, aprimoramento do design dos RNA-guia e desenvolvimento de técnicas de edição mais refinadas, como a edição base e a edição prime, que permitem modificações pontuais sem a geração de quebras duplas na fita do DNA (Pacesa *et al.*, 2025).

Além disso, métodos avançados de sequenciamento e análise genômica são aplicados para identificar e quantificar possíveis efeitos *off-target* antes da aplicação clínica, garantindo um maior nível de segurança e controle.

Portanto, o controle rigoroso dos efeitos *off-target* é essencial para a viabilidade da terapia genética, exigindo contínuos avanços tecnológicos e protocolos de avaliação rigorosos para proteger a saúde dos pacientes (Pace *et al.*, 2024).

3.5.3 Complexidade das doenças hereditárias e desafios na terapia genética

As doenças hereditárias abrangem um amplo espectro de condições que variam desde aquelas causadas por mutações em um único gene (monogênicas) até doenças multifatoriais complexas, influenciadas por múltiplos genes e fatores ambientais. Essa diversidade impõe desafios significativos para a aplicação eficaz da terapia genética (Maule; Arosio; Cereseto, 2020).

Nas doenças monogênicas, a terapia genética apresenta maior aplicabilidade direta, pois a correção ou substituição do gene defeituoso pode restaurar a função normal da proteína afetada. Exemplos incluem a fibrose cística e a distrofia muscular de Duchenne, para as quais a terapia gênica tem apresentado avanços promissores. Contudo, mesmo nesses casos, a heterogeneidade genética e a variabilidade na expressão clínica podem influenciar a resposta ao tratamento (Maule; Arosio; Cereseto, 2020).

Em contraste, doenças complexas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e algumas formas de câncer hereditário, envolvem múltiplos genes com pequenas contribuições individuais e interações complexas com o ambiente. A terapia genética para essas condições ainda é incipiente, pois requer abordagens que possam modular múltiplos alvos simultaneamente, além de considerar fatores epigenéticos e regulatórios. Outro desafio é a heterogeneidade celular e a diversidade das mutações dentro de um mesmo paciente, o que pode demandar estratégias personalizadas e multifacetadas para o tratamento eficaz. Outro ponto

importante é o tempo de intervenção, que é crucial, em algumas doenças a modificação genética deve ocorrer precocemente para evitar danos irreversíveis (Oliveira, *et al.*, 2018).

Portanto, a complexidade genética e fisiológica das doenças hereditárias exige avanços em tecnologias de edição e entrega, bem como um melhor entendimento dos mecanismos moleculares para desenvolver terapias genéticas que sejam eficazes, seguras e aplicáveis a uma gama mais ampla de condições (Maule; Arosio; Cereseto, 2020).

3.5.4 Desafios em relação à terapia somática e germinativa e os aspectos éticos na terapia genética

A terapia gênica somática, que modifica genes em células do corpo sem afetar a descendência, é amplamente aceita e regulamentada em diversos países, incluindo o Brasil, sendo reconhecida pelo seu potencial terapêutico em doenças como anemia falciforme e certos tipos de câncer. Essa abordagem apresenta menos controvérsias éticas, pois, os efeitos das alterações genéticas não são transmitidos às gerações futuras, embora ainda exija rigorosos padrões de segurança e eficácia. Em contraste, a terapia gênica germinativa, que atua em células germinativas ou embriões e pode alterar permanentemente o genoma das gerações seguintes, levanta questões éticas, legais e de segurança significativas. Por esse motivo, sua prática é proibida em países como Alemanha, Suíça e Austrália, e é vedada no Brasil, refletindo preocupações com riscos desconhecidos, consentimento e possíveis efeitos a longo prazo. Dessa forma, enquanto a terapia somática avança como ferramenta clínica promissora, a terapia germinativa permanece objeto de intenso debate científico e ético, exigindo regulamentação rigorosa e reflexão sobre suas implicações sociais e biológicas (Oliveira *et al.*, 2018).

Desse modo a terapia genética levanta uma série de questões éticas complexas que envolvem tanto a segurança dos pacientes quanto impactos sociais, morais e legais. Um dos principais debates éticos refere-se à modificação genética germinativa, que altera os genes em óvulos, espermatozoides ou embriões, impactando não apenas o indivíduo tratado, mas também as futuras gerações. Essa prática, ainda proibida em muitos países, suscita preocupações sobre consentimento, autonomia das futuras gerações e possíveis consequências imprevistas no patrimônio genético humano. Assim outro ponto crítico é o acesso equitativo à terapia genética, dado que esses tratamentos costumam ser extremamente caros e sofisticados, podendo ampliar desigualdades sociais e econômicas. A exclusividade do acesso pode criar uma divisão entre aqueles que podem se beneficiar das inovações médicas e aqueles que ficam à margem, reforçando disparidades já existentes, sendo assim para um futuro potencialmente promissor no

ramo da terapia genica é extremamente necessário que se torne um assunto de política pública onde todos os que necessitam desses tratamentos terapêuticos possam ter acesso sem levar em consideração a sua classe social (Baylis, 2019).

Além disso, há preocupações com a possibilidade de uso da terapia genética para fins não terapêuticos, como a melhoria de características físicas ou cognitivas (eugenia), que levanta dilemas sobre a definição do que é “normal” ou “melhor” e os riscos de discriminação genética (Oliveira *et al.*, 2018).

A segurança do paciente é outra questão ética central, especialmente diante dos riscos de efeitos adversos desconhecidos, como mutações *off-target* ou respostas imunes graves. Isso exige rigorosos protocolos de pesquisa, transparência nos testes clínicos e consentimento informado detalhado (Pacesa *et al.*, 2025).

Por fim, o envolvimento de múltiplos atores, cientistas, médicos, legisladores, pacientes e a sociedade civil é fundamental para o desenvolvimento de políticas regulatórias que promovam o avanço da terapia genética de forma ética, segura e mais acessível para a população, ou seja, que se desenvolva técnicas com menores custos que possam ser incluídas em práticas de políticas públicas (Baylis, 2019).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia gênica representa um dos maiores avanços da biotecnologia e da medicina moderna, sendo uma ferramenta promissora para o tratamento e até a cura de diversas doenças hereditárias. A possibilidade de corrigir, substituir ou modificar genes defeituosos diretamente no material genético humano redefine o conceito tradicional de tratamento, permitindo atuar na origem molecular das patologias e não apenas em seus sintomas. Essa abordagem inaugura uma nova era da medicina personalizada, na qual o conhecimento genético individual pode guiar intervenções mais eficazes e específicas.

O desenvolvimento de tecnologias como o CRISPR-Cas9 tornou a edição gênica mais acessível, precisa e eficiente, permitindo avanços significativos em doenças como anemia falciforme, fibrose cística, hemofilia e distrofias musculares. Apesar disso, a aplicação clínica ainda enfrenta barreiras importantes, entre elas os riscos de mutações fora do alvo (*off-target*), a entrega segura do material genético às células-alvo, o controle da expressão gênica e as questões éticas que envolvem a modificação do genoma humano.

Além dos desafios técnicos, é imprescindível considerar as implicações éticas e sociais associadas à terapia gênica, principalmente quando se trata da manipulação de células germinativas, cujas alterações podem ser transmitidas às futuras gerações. A discussão sobre os limites entre o uso terapêutico e o aperfeiçoamento genético reforça a necessidade de uma regulamentação rigorosa, pautada em princípios de segurança, equidade e responsabilidade científica.

Portanto, a terapia gênica consolida-se como um marco transformador na medicina contemporânea. Embora ainda existam obstáculos a serem superados, os progressos alcançados nas últimas décadas indicam que essa tecnologia caminha para se tornar uma prática cada vez mais segura, acessível e eficaz. O futuro da terapia gênica promete não apenas a possibilidade de reverter doenças hereditárias, mas também de redefinir os conceitos de saúde, tratamento e herança genética, representando um avanço histórico na busca pela melhoria da qualidade de vida e pela cura de enfermidades até então consideradas incuráveis.

Embora a terapia gênica disponha de estudos recentes e relevantes, está pesquisa apresenta limitações relacionadas principalmente ao recorte temático, diversidade limitada de fontes científicas e à constante atualização das tecnologias de edição gênica. Assim recomenda-se que trabalhos futuros ampliem a análise comparativa entre diferentes tecnologias de edição gênica, explorem evidências clínicas emergentes e aprofundem a discussão sobre os impactos sociais, econômicos e bioéticos em diferentes populações.

5. REFERÊNCIAS

AZEEZ, S. S. Advances in CRISPR-Cas technology and its applications. **Frontiers in Genome Editing**, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgeed.2024.1509924/full>. Acesso em: 18 out. 2025.

BAYLIS, F. Human gene editing: Science, ethics, and governance. **The Hastings Center Report**, v. 49, S1, p. S2–S8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hast.1011>. Acesso em: 3 out. 2025.

BERNARDES, J. Cientistas buscam alternativas a vírus modificados para terapia genética mais segura. **Jornal da USP**, 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/cientistas-buscam-aumentar-a-seguranca-de-terapia-genetica/>. Acesso em: 16 Set. 2025.

Terapia genética usa adenovírus modificado para reduzir em até 80 % tumores de pulmão. **JORNAL USP**, 2020. imagem]. Disponível em: <https://share.google/5SLKFilbMNuOYXc40>. Acesso em: 19 out. 2025.

BULAKLAK, K.; GERSBACH, C. A. 2020. A terapia genética do passado e do futuro. **Nature Communications**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19505-2>. Acesso em: 11 out. 2025.

CHEHELGERDI, M. et al.. Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in câncer therapy. 2024. **National Institutes of Health**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01925-5>. Acesso em: 18 out. 2025.

COUELLE, C.; HACEIN S. Gene therapy: Update on clinical trials and prospects for the future. **EMBO Molecular Medicine**, v. 11, n. 5, e10348, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.15252/emmm.201910348>. Acesso em: 7 out. 2025.

FATHEMA U; RUDIN, C. M.; SEN, T. CRISPR Gene Therapy: Applications, Limitations, and Implications for the future. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850447/>. Acesso em: 7 out. 2025.

GINN, S. L.; AMAYA, A. K.; ALEXANDER, I. E.; EDELSTEIN, M. L.; ABEDI, M. R. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. **The Journal of Gene Medicine**, v. 20, n. 5, e3015, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jgm.3015>. Acesso em: 16 jul. 2025.

KHAN, S.; ULLAH, M. W.; SIDDIQUE, R.; NABI, G.; MANAN, S.; YOUSAF, M.; HOU, H. Recombinant DNA Technology and DNA Sequencing. **International Journal of Genomic**, 11 out. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652313/>. Acesso em: 27 ago. 2024.

LEI, T. *et al.* Veraging CRISPR gene editing technology to optimize CAR T-cell therapy. **Haematologica**, 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-024-02444-y>. Acesso em: 17 out. 2025.

MAULE G; AROSIO, D.; CEReseto, A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of genome editi. **International Journal of Molecular Sciences**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486152/>. Acesso em: 16 jul. 2025.

MESHARAM, H. K. et al.. Next-generation CRISPR gene editing tools in the treatment of neurodegenerative diseases. **Current Gene Therapy**, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163725001977>. Acesso em: 15 out. 2025.

MURDOCH, A. Primer paciente tratado con terapia CRISPR personalizada. **Innovative Genomics Institute**, 15 maio 2025. Disponível em: <https://innovativegenomics.org/es/noticias/Primer-paciente-tratado-con-terapia-CRISPR-a-demanda/>. Acesso em: 22 agost. 2025.

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. Terapia gênica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 7, n. 1, p. 109-116, 2002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232002000100010>. Acesso em: 12 out. 2025.

OLIVEIRA, B. de; FRANÇA, E. dos S.; SOUZA, V. G.; VALLINOTO, A. C. R.; SILVA, A. N. M. R. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, 2018. Disponível em: <https://share.google/ndgh2gey5xDXv3B3b>. Acesso em: 3 out. 2025.

PACESA M; PELEA, O.; JINEK, M. Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies. **National Institutes of Health**, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428389/>. Acesso em: 4 out. 2025.

PACE, M. et al. Past, present, and future of CRISPR genome editing. **Cell**, v, 2024. Disponível em: <https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674%2824%2900111-9>. Acesso em: 21 out. 2025.

RESEARCHGATE. Produção em massa de vetores virais para terapia gênica. **Rev Bras Oftalmologia**, 2025. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/262544508/figure/fig17/AS:668631880978452@1536425671413/Figura-3-Producao-em-massa-de-vetores-virais-para-terapia-genica-a-figura-mais-uma-vez.png>. Acesso em: 20 out. 2025.

SILVA, A. C. R; BARBOSA JÚNIOR, J. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista de Ciências Médicas e da Saúde da PUC-SP**, 2018. Disponível em: <https://share.google/moF40nMGeiSKvasm4>. Acesso em: 7 out. 2025.

SILVA, E.; TEIXEIRA, L. A. K. **Gene therapy**, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/RgnQzCvM9tBxBgMgdLRzXbQ/>. Acesso em: 28 ago. 2025.

WAY A. *et al.* Uma nova maneira de editar o DNA. **UNESP. CRISPR**, 2022 [imagem]. Disponível em: <https://share.google/images/4mMB6egNTiO6LEIC5>. Acesso em: 20 out. 2025.

WALTHER, W.; STEIN, U. Viral vectors for gene transfer: a review of their use in the treatment of human disease. **Drugs**, v, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00003495-200060020-00002>. Acesso em: 18 out. 2025

ZATZ, M. Molecular biology contribution to the under standing and prevention of genetic disorders. **Scientific Electronic Library Online**, 2001. Disponível em: <https://share.google/R6H5arD1uneJksrBC>. Acesso em: 7 out. 2025.