

# A era da edição gênica

Pesquisadores corrigem em embriões humanos mutação associada a uma doença cardíaca

Ricardo Zorzetto

**P**esquisadores liderados pelo geneticista Shoukhrat Mitalipov, da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon, nos Estados Unidos, usaram uma técnica de edição de genes para corrigir em embriões humanos uma mutação responsável pelo desenvolvimento tardio de uma doença cardíaca. Essa é a primeira demonstração feita nos Estados Unidos de que é possível eliminar uma cópia defeituosa de um gene e substituí-la por uma versão íntegra nas células do embrião sem, aparentemente, prejudicar o seu desenvolvimento. Valendo-se da mesma técnica, em março deste ano, a equipe de Jianqiao Liu, da Universidade Médica de Guangzhou, na China, já havia restaurado em embriões humanos dois genes ligados a duas formas de anemia, mas com um índice menor de sucesso.

No estudo publicado em 2 de agosto na revista *Nature*, Mitalipov e outros 30 pesquisadores dos Estados Unidos, da Coreia do Sul e da China usaram uma técnica de edição de genes chamada CRISPR-Cas9 para eliminar a cópia alterada do gene MYBPC3, que codifica uma proteína descoberta nos anos 1980 pelo biólogo brasileiro Fernando Reinach. Esses sistema de edição é formado por uma proteína (Cas9) ligada a uma molécula que a direciona a uma região de repetições do DNA conhecida pela sigla CRISPR (*ver Pesquisa FAPESP nº 240*). A Cas9 corta a

fito dupla de DNA e ativa nos embriões os mecanismos de reparo que produziram uma cópia íntegra do MYBPC3 – as células humanas têm duas, mas uma mutada já causa problemas. Antes das equipes de Mitalipov e de Liu, outros grupos na China haviam tentado usar a técnica para editar embriões humanos, sem sucesso.

Mitalipov e seu grupo conseguiram aumentar a eficiência e a segurança da técnica ao identificar o momento e o modo mais adequados de adotá-la. Eles injetaram a Cas9 no óvulo com o espermatozoide na fecundação – mesmo assim, ela só funcionou em metade dos casos. Quando foi inserida após a fecundação, os embriões apresentaram um problema chamado mosaïcismo: metade de suas células tinha o gene corrigido e metade, a versão defeituosa.

Inicialmente, os pesquisadores suspeitaram que, mesmo quando corrigiu o problema do embrião, a Cas9 tivesse atuado sobre 15 regiões diferentes da originalmente prevista. Uma análise posterior não encontrou defeitos nessas regiões, sugerindo que o problema estava na técnica de verificação usada. Nenhum embrião foi implantado em mulheres, algo não permitido nos Estados Unidos.

O trabalho prepara o caminho para o uso clínico de terapias baseadas nessa ferramenta, escreveram Nerges Winblad e Fredrik Lanner, do Instituto Karolinska,

na Suécia, na *Nature*. E levanta questões éticas. Teme-se, por exemplo, que a edição de genes possa ser usada para gerar pessoas mais fortes ou inteligentes.

“A CRISPR-Cas9 é uma técnica poderosa, que pode corrigir uma mutação”, afirma a bióloga Ângela Saito, pesquisadora do Laboratório de Modificação do Genoma (LMG) no Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), em Campinas. “Como há o risco de alterações inespecíficas e resultados indesejáveis, mais estudos precisam ser feitos antes que possa ser usada para tratar doenças hereditárias humanas.” Para o embriologista José Xavier Neto, coordenador do LMG do LNBio, “por ora, a edição de genes apresenta uma solução para um problema que pode ser resolvido de modo mais seguro com a seleção de embriões obtidos por fertilização *in vitro* antes da implantação no útero”. ■

Embriões nos estágios iniciais de multiplicação após reparo de gene feito com CRISPR-Cas9

## Artigo científico

MA, H. *et al.* Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*. 2 ago. 2017.