

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Ishla Souza Molina

APLICAÇÕES DA TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE.

Rio de Janeiro

2024

Ishla Souza Molina

APLICAÇÕES DA TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE.

Monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Biotecnologia.

Orientador(a): Tainah Silva Galdino de Paula, DSc.

Rio de Janeiro

2024

Ishla Souza Molina

APLICAÇÕES DA TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE.

Monografia apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Aprovado em 26/11/2024.

BANCA EXAMINADORA

Tainah Silva Galdino de Paula

EPSJV/FIOCRUZ

Tiago Savignon Cardoso Machado

EPSJV/FIOCRUZ

Flávio Paixão

EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2024

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, que me guiou e ajudou até aqui. Dedico também à minha bisavó, que pôde me ver apenas nos primeiros passos do aprendizado, mas sempre acreditou em mim e no futuro brilhante que tenho e terei. Sou fruto de suas orações, e por isso, essa conquista é também dela.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, sabedoria e luz em cada momento desta caminhada. Sem sua orientação, não teria sido possível chegar até aqui. Como está escrito em Isaías 41:10: "Não temas, pois eu estou contigo; não te assombres, pois eu sou o teu Deus; eu te fortaleço e te ajudo, e te sustento com a destra da minha justiça." Aos meus pais, Max e Verônica, por todo o amor, carinho, paciência e assistir minha apresentação varias vezes e apoio incondicional. Vocês sempre acreditaram em mim, mesmo quando as dificuldades pareciam insuperáveis. Este trabalho é tão de vocês quanto meu. Às minhas avós, Maria Antonia e Sônia, por me ensinarem o valor da perseverança, da sabedoria e do amor familiar. Cada palavra de carinho e de incentivo e cada oração de vocês foi uma fonte de motivação e força durante todo esse percurso. Ao meu tio Bruno Garrido, farmacêutico e Doutor em Química pela UFRJ, por sempre estar presente nos momentos de necessidade, oferecendo seu apoio, conselhos e amor. Sua fé em mim e suas palavras de sabedoria foram fundamentais para meu crescimento, obrigada por compartilhar suas experiências e sua sabedoria comigo. Ao meu namorado, Mateus Dantas, minha fonte de apoio emocional e motivação. Seu amor, paciência e compreensão fizeram toda a diferença nos momentos mais desafiadores. Obrigada por ser meu porto seguro e acreditar em mim, sempre. A minha orientadora, Tainah, pelas valiosas orientações, dedicação e confiança ao longo deste processo. Suas orientações foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, e sou muito grata por tudo que aprendi com você e por todo o carinho que teve comigo nesse momento. Aos meus amigos, que sempre estiveram ao meu lado, oferecendo apoio, risos e momentos de alívio nas horas mais tensas nessa escola. Em especial, Maria Clara, Manuela, Victoria e Maria Isabel que me ajudaram a encontrar equilíbrio e força em cada etapa dessa jornada, nesses 2 anos de alguma forma. A todos professores da EPSJV, que contribuíram para minha formação acadêmica, com dedicação e inspiração, tornando possível a realização deste trabalho, principalmente aos professores da miha banca Tiago Sauvignon e Flavio Paixão que acreditaram no potencial deste trabalho. Por fim, a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste TCC, seja com um gesto de carinho, uma palavra de apoio ou uma ajuda prática.

A todos vocês, meu mais sincero e profundo agradecimento.

*"Entregue ao
SENHOR tudo o que
você faz, e os seus
planos serão
estabelecidos"*

Provérbios 16 : 3

Resumo

Este trabalho de conclusão de curso mostra que a Biotecnologia, que é o conjunto de técnicas que envolve a manipulação de organismos vivos para a criação ou modificação de produtos, desempenha um papel fundamental no avanço da ciência e na inovação em diversas áreas, como saúde, agricultura e meio ambiente. Essa palavra tem suas raízes na língua grega: “bio”, que significa vida, “technos”, remetendo à técnica, e “logos”, representando o conhecimento. A biotecnologia desempenha um papel crucial em quatro áreas fundamentais: Medicina, Indústria (incluindo a indústria farmacêutica, alimentícia e de biocombustíveis), Agricultura e Meio Ambiente e vem sendo utilizada pela sociedade ao longo dos anos, desde a manipulação de técnicas de fermentação para a elaboração de pães até o princípio de medicamentos, dentre outros feitos. A engenharia molecular ou engenharia genética como transferência direta de DNA de um organismo para outro foi realizada pela primeira vez por Herbert Boyer e Stanley Cohen em 1972. Este estudo visou identificar os processos da tecnologia do DNA recombinante, bem como suas implicações na bioética e suas normas, descrevendo o avanço da biotecnologia ao longo do tempo e suas aplicações, analisando o impacto das ideias de clonagem gênica, clonagem terapêutica e DNA recombinante e o impacto significativo tanto na medicina quanto na agricultura, provocando o estudo de questões éticas e sociais importantes.

Palavras-chave: Clonagem Terapêutica, DNA Recombinante, Biotecnologia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – a figura explica e evidencia a biotecnologia, e suas áreas de derivação.	14
Figura 2 – Experimento de Cohen e Boyer	15
Figura 3 - Boyer e Cohen isolaram um gene de um sapo	15
Figura 4 - Fluxograma que mostra o processo de síntese de transgênico para resistência de plantas.....	17
Figura 5 - Uma linha do tempo da biotecnologia	22
Figura 6 - Esquema da ação das enzimas de restrição	25
Figura 7 - Resumo da técnica de edição gênica CRISPR – Cas9	25
Figura 8 – linfócito T atacando uma célula cancerígena	26
Figura 9 – A imagem mostra que tanto os transgênicos quanto os cis gênicos são inseridos via recombinação de DNA	26
Figura 10 – O processo de imunoterapia por CRISPR para tratamento do câncer.,	27
Figura 11 - As fases para o arroz ser chamado de “arroz dourado”	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 1. Bt - Bacillus thuringiensis (bactéria usada na engenharia genética, especialmente para criar plantas resistentes a pragas).**
- 2. Cas9 - Enzima associada ao sistema CRISPR/Cas9, utilizada na edição genética.**
- 3. CRISPR - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (parte do sistema de edição genética CRISPR/Cas9).**
- 4. CRISPR-Cas9 - Sistema de edição genética, combinando as sequências CRISPR com a enzima Cas9.**
- 5. E. coli - Escherichia coli (bactéria usada na biotecnologia, como na produção de proteínas, como insulina).**
- 6. EcoRI - Enzima de restrição usada na biotecnologia para cortar o DNA.**
- 7. FDA - Food and Drug Administration (Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA).**
- 8. FAO - Food and Agriculture Organization (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação).**
- 9. ICICT - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde.**
- 10. iPSCs - Induced Pluripotent Stem Cells (células-tronco pluripotentes induzidas).**

- 11. OGMs - Organismos Geneticamente Modificados.**
- 12. PubMed - Banco de dados de literatura científica da área de saúde.**
- 13. rDNA - DNA recombinante.**
- 14. Scielo - Scientific Electronic Library Online (biblioteca digital científica).**
- 15. USDA - United States Department of Agriculture (Departamento de Agricultura dos EUA).**
- 16. X. laevis - Xenopus laevis, uma espécie de sapo usada no estudo de biotecnologia.**
- 17. OMS - Organização Mundial da Saúde.**
- 18. CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (órgão regulador no Brasil).**
- 19. Google Acadêmico - Plataforma de pesquisa acadêmica do Google.**
- 20. BDTD - Biblioteca Digital de Teses e Dissertações**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
1.2- TIPOS DE CLONAGEM	18
1.3- CLONAGEM TERAPÊUTICA	19
2. OBJETIVOS	21
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
3. METODOLOGIA	21
4. CAPÍTULO 1	22
4.1 BIOTECNOLOGIA	23
5. IMPACTOS DA CLONAGEM GÊNICA, CLONAGEM TERAPÊUTICA E TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE NA SOCIEDADE ATUAL E SUAS IMPLICAÇÕES ÉTICAS.....	28
5.1 IMPACTO NA SOCIEDADE CONTEMPORÂNEA	28
5.2 AVANÇO NA MEDICINA	28
5.2.1 PRODUÇÃO DE MEDICAMENTOS	28
5.2.2 CLONAGEM TERAPÊUTICA	29
5.3 IMPACTOS NA AGRICULTURA	30
5.3.1 CULTIVO DE ORGANISMOS GENÉTICAMENTE MODIFICADOS (OGMS). 30	
5.4 IMPLICAÇÕES ÉTICAS E LEGAIS	31
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
7.REFERÊNCIAS	3

1. INTRODUÇÃO

Os estudos de Karl Ereky (1914) formularam a substituição de práticas tradicionais na indústria agrícola baseada no conhecimento científico. Em 1919, Ereky determina a definição de biotecnologia como “a ciência e os métodos que permitem a obtenção de produtos a partir de matéria-prima, mediante a intervenção de organismos vivos”, ou seja, “toda aplicação de tecnologia em um microorganismo ou seres vivos”.

A Biotecnologia é um campo da ciência que utiliza os avanços da Engenharia Molecular, também conhecida como Engenharia Genética. Refere-se ao conjunto de técnicas moleculares que permitem análises abrangentes sobre a caracterização, expressão e modificações do material genético (DNA e RNA) dos seres vivos para criar produtos e soluções inovadoras na agricultura, indústria e medicina (CAMILO, 2014) (figura 1).

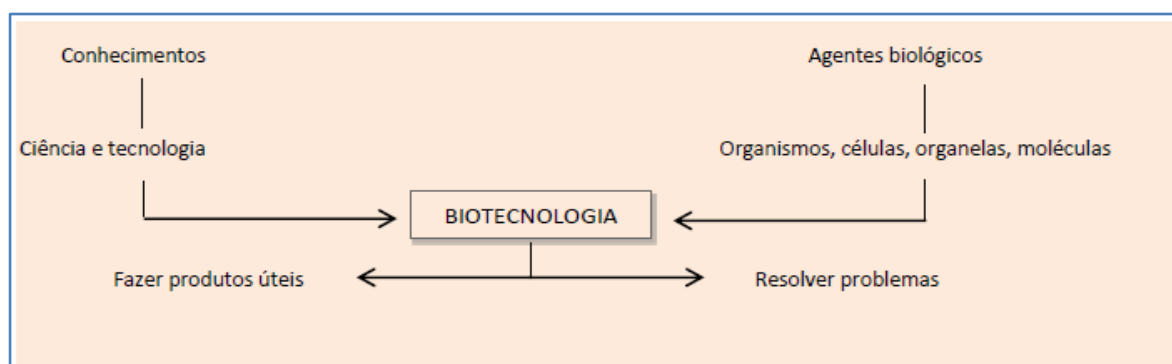


Figura 1 – a figura acima explica e evidencia a biotecnologia, e suas áreas de derivação.

A descoberta da estrutura da molécula de DNA proposta por Watson e Crick, a partir do trabalho de difração de raio X de Rosalind Franklin em 1951, foi um marco para a Biologia Molecular, no entanto, o limite entre a Biotecnologia clássica e a moderna foi delimitada após a realização dos ensaios de Boyer e Cohen com a transferência de um gene de sapo a uma bactéria, conforme mostra a figura 2 (COHEN; BOYER, 1973). Nesse estudo, os pesquisadores desenvolveram uma metodologia capaz de unir artificialmente DNA (ácido desoxirribonucleico) de espécies diferentes. Iniciaram fundindo um plasmídeo contendo um gene de resistência à Canamicina, a um segundo plasmídeo com um gene de resistência à tetraciclina e um sítio de restrição para a EcoRI, a canamicina e a tetraciclina são antibióticos importantes no contexto da

biotecnologia. A canamicina, da família dos aminoglicosídeos, foi originalmente isolada de *Streptomyces kanamyceticus* e usada no tratamento da tuberculose. Entretanto, seu uso foi descontinuado devido à alta toxicidade e ao espectro de ação limitado. Já a tetraciclina, derivada de bactérias do gênero *Streptomyces*, é um antibiótico de amplo espectro que atua inibindo a síntese proteica bacteriana ao se ligar à subunidade 30S dos ribossomos, bloqueando a tradução do RNA mensageiro. Com o tempo, o uso da tetraciclina também se tornou limitado devido ao surgimento de resistência bacteriana e à disponibilidade de fármacos mais seguros. (LOPES; SILVA, 2010)

Em 1973, Boyer e Cohen realizaram um experimento pioneiro utilizando o plasmídeo pSC101, que conferia resistência à tetraciclina, para criar as primeiras moléculas de DNA recombinante. O plasmídeo foi clivado pela enzima EcoRI e combinado com DNA de outras fontes, gerando novos loops que foram inseridos em *E. coli*. Apenas as bactérias que incorporaram os plasmídeos recombinantes sobreviveram em meio com tetraciclina, demonstrando o sucesso da técnica. Posteriormente, os pesquisadores realizaram experimentos mais complexos, combinando plasmídeos que conferiam resistência à tetraciclina e à Canamicina e inserindo-os em *Escherichia coli* (*E. coli*). Eles também demonstraram a transferência de material genético entre espécies, ao inserir DNA de *Staphylococcus* em plasmídeos de *E. coli*, provando que o DNA de uma espécie poderia ser propagado em outra e revolucionando a biologia molecular (MALAJOVICH, 2016).

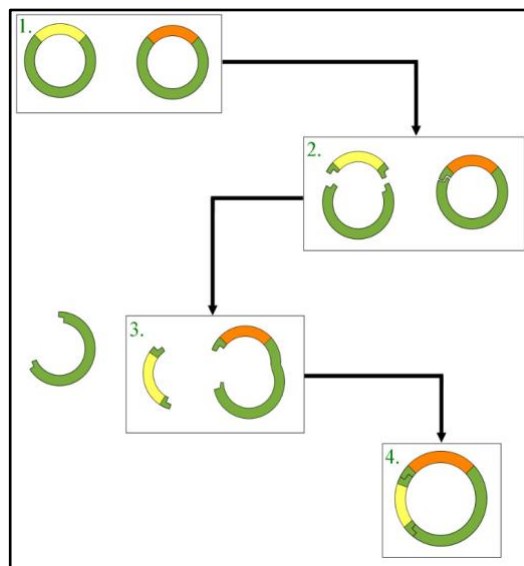


Figura 2. Experimento de Cohen e Boyer. Na etapa 1 isolaram plasmídeos das bactérias em duas vertentes (tetraciclina amarela e canamicina laranja); em 2 abriram os plasmídeos utilizando uma enzima específica; 3 com a mesma enzima de restrição cortaram o gene amarelo e o gene laranja para que as bases se

complementassem; finalmente, em 4 os pesquisadores introduziram os plasmídeos tratados na bactéria, e aí então as bactérias eram resistentes aos antibióticos.

Após os ensaios de manipulação dos plasmídeos, Boyer e Cohen isolaram um gene de um sapo (*Xenopus*) e inseriram no DNA plasmidial da bactéria *Escherichia coli*, resultando na expressão de uma proteína específica do sapo (figura 3) (Malajovich, 2016).

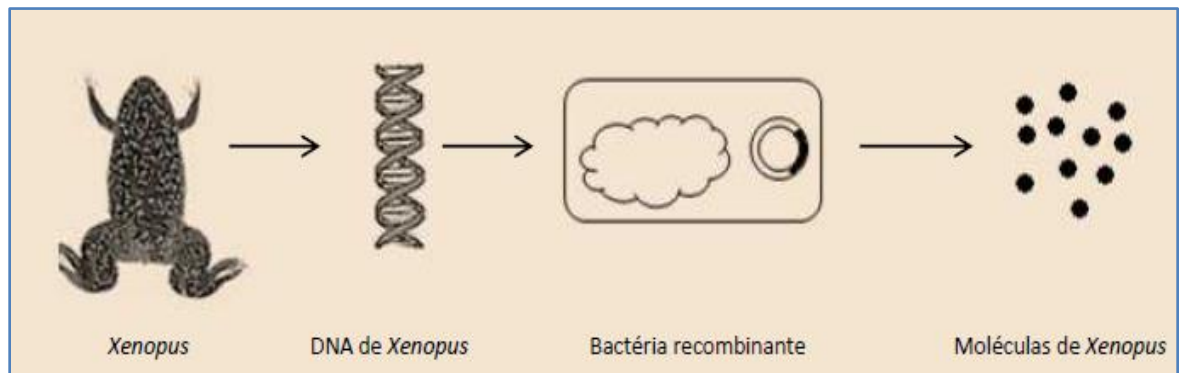


Figura 3 – Fragmentos de DNA amplificados de *Xenopus laevis*, codificando RNA ribossômico 18S e 28S e gerados pela endonuclease de restrição EcoRI, foram ligados *in vitro* ao plasmídeo bacteriano pSCI01; o plasmídeo recombinante foi inserido na *E. coli* por transformação. Esses plasmídeos recombinantes, contendo parte do DNA eucariótico, se replicam de forma estável na bactéria *E. coli*. RNA isolado de minicélulas de *E. coli* abrigar os plasmídeos hibridiza com o rDNA amplificado de *X. laevis* (Malajovich, 2016).

Os estudos relacionados à tecnologia do DNA recombinante são fundamentais para a manipulação genética de organismos e se baseiam na transferência de um gene de interesse de um organismo para outro, conhecido como vetor de clonagem. Esse vetor é projetado para receber o gene, formando uma estrutura quimérica, ou seja, um organismo com células originadas de diferentes fontes genéticas, o que possibilita a criação de organismos geneticamente modificados.

A clonagem de organismos, como exemplificado pela ovelha Dolly, é um exemplo clássico dessa tecnologia. Criada em 1996 por cientistas da Universidade de Edimburgo, Dolly foi o primeiro mamífero clonado a partir de uma célula adulta, utilizando a técnica de transferência nuclear de células somáticas (SCNT). Nesse processo, o núcleo de uma célula adulta foi transferido para um óvulo sem núcleo, criando um embrião geneticamente idêntico à ovelha doadora. Esse avanço não só mostrou a viabilidade de clonar organismos geneticamente idênticos, mas também teve um impacto profundo na biotecnologia e na compreensão da manipulação genética em mamíferos. A clonagem permitiu não apenas o estudo da expressão de genes específicos, mas

também a realização de modificações genéticas controladas, ampliando as possibilidades de avanços na genética, terapias gênicas, agricultura e medicina veterinária. (Wilmot et al., 1997).

A implementação da tecnologia de DNA recombinante revolucionou significativamente a pesquisa genômica, abrindo portas para a transferência de genes entre organismos diversos e a engenharia de novos genes com potencial para influenciar a expressão gênica. Essa abordagem tem sido crucial na criação de terapias inovadoras e na compreensão mais profunda dos mecanismos genéticos subjacentes a diversas doenças. A introdução desses genes nas células pode ocorrer de duas maneiras principais: *in vivo*, diretamente no corpo do paciente, ou *in vitro*, onde as células são modificadas em laboratório antes de serem reintroduzidas no organismo (Verma, I. M, 2005).

A engenharia genética nas plantas também desempenha um papel crucial na agricultura, permitindo o desenvolvimento de cultivos com características desejáveis, como resistência a pragas e doenças, tolerância a condições ambientais adversas e aumento do rendimento como por exemplo, os genes de *Bacillus Thuringiensis* que tem sido uma ferramenta crucial na agricultura moderna, conforme a ilustração abaixo.



Figura 4 – O fluxograma acima mostra o processo de síntese de transgênico para resistência de plantas utilizando o gene Cry.

Evidenciando a utilização de genes Cry de *Bacillus thuringiensis* (Bt), relacionados a resistência a insetos-praga, o gene de *Bacillus thuringiensis* inserido em plantas transgênicas confere resistência a pragas ao produzir proteínas tóxicas, como as proteínas Cry e Vip. Essas proteínas são ingeridas pelos insetos ao consumirem as plantas e se ativam no trato digestivo,

ligando-se a receptores específicos nas células intestinais e causando danos que levam à morte do inseto. No entanto, com o uso contínuo dessas plantas, algumas pragas podem desenvolver resistência por meio de mutações que alteram os receptores, tornando-os incapazes de se ligar às proteínas tóxicas. Para prevenir a resistência, técnicas de manejo, como o plantio de áreas “refúgio” com culturas não-Bt, são adotadas, permitindo a reprodução de insetos suscetíveis e ajudando a controlar a resistência. (fig.4) (PINTO, 2008).

O *Bacillus thuringiensis* (Bt) é uma bactéria amplamente utilizada na agricultura como bioinseticida devido à sua capacidade de produzir proteínas tóxicas, como as toxinas Cry e Vip, que são letais para várias pragas, mas inofensivas para humanos, animais e outros organismos não-alvo. Diversas subespécies e cepas de *B. thuringiensis* são empregadas para controlar diferentes tipos de insetos, com destaque para a *Bacillus thuringiensis kurstaki* (Btk), utilizada no controle de lagartas (larvas de lepidópteros) que atacam culturas como milho, tomate, repolho, algodão e plantas ornamentais. Exemplos de pragas controladas incluem *Spodoptera frugiperda*, *Plutella xylostella* e *Helicoverpa armigera*. A subespécie *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti) é eficaz no controle de larvas de mosquitos e simulídeos, sendo comumente utilizada em ambientes aquáticos para combater pragas como *Aedes aegypti*, transmissor de doenças como dengue, zika e chikungunya. Já a *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai* (Bta) é empregada no controle de lagartas de hortaliças como alface, brócolis e repolho, enquanto a *Bacillus thuringiensis tenebrionis* (Btt) é aplicada no controle de larvas de besouros, como o *Leptinotarsa decemlineata*, que ataca batatas e outras hortaliças.

Além de sua aplicação direta como bioinseticida em pulverizações e outros formatos, o *Bacillus thuringiensis* também é amplamente utilizado em culturas transgênicas, como milho Bt, algodão Bt e soja Bt, que expressam as proteínas tóxicas da bactéria e conferem resistência a pragas específicas. O uso de Bt na agricultura apresenta vários benefícios, como a redução da dependência de inseticidas químicos, baixo impacto ambiental e alta seletividade às pragas-alvo, sendo uma importante ferramenta no manejo integrado de pragas (MIP) e contribuindo para práticas agrícolas mais sustentáveis (França, 2021).

O uso prolongado de plantas Bt pode levar ao desenvolvimento de resistência em populações de insetos-praga, essa resistência a *Bacillus thuringiensis* (Bt) é um fenômeno que ocorre quando as populações de insetos se tornam menos suscetíveis ou até imunes às toxinas produzidas por essa bactéria. Essas toxinas são amplamente utilizadas como inseticidas biológicos,

sendo aplicadas em diversos contextos agrícolas, como em culturas de milho e algodão geneticamente modificados. A resistência se desenvolve principalmente devido ao uso repetido e excessivo de produtos à base de Bt, o que permite que, ao longo do tempo, indivíduos de pragas com características de resistência sobrevivam e se reproduzam, transmitindo essas mutações para as gerações seguintes (Tabashnik & Carrière, 2017). Esse processo de resistência pode ocorrer de várias maneiras. Por exemplo, os insetos podem apresentar alterações nos receptores celulares que impedem a ligação das toxinas, ou desenvolver enzimas capazes de quebrar ou neutralizar as toxinas de Bt. Essas modificações genéticas tornam a toxina ineficaz, permitindo que as pragas continuem a se alimentar e se reproduzir, mesmo em ambientes onde o Bt está presente (Storer & Thompson, 2005).

A seleção natural tem um papel crucial nesse processo. Com o uso contínuo de Bt, os insetos que não são afetados pelas toxinas possuem uma vantagem reprodutiva, tornando-se mais prevalentes nas populações ao longo das gerações. Como resultado, o controle biológico proporcionado pelo Bt se torna menos eficaz, o que representa um desafio para o manejo agrícola (Tabashnik & Carrière, 2017).

Em resposta a esse problema, estratégias têm sido desenvolvidas para retardar o desenvolvimento de resistência. Uma das abordagens mais comuns é a rotação de culturas, que alterna o uso de diferentes tipos de pesticidas, e o uso de refugos, áreas onde as pragas não são expostas ao Bt, permitindo que as populações suscetíveis sobrevivam e mantenham a eficácia do controle biológico (Storer & Thompson, 2005). Para mitigar esse risco, são implementadas estratégias de manejo como a plantação de refúgios de plantas não-Bt. Impactos ambientais, além da questão da segurança, são cruciais levando a necessidade de realizar contínuo monitoramento para organismos não-alvo e para a biodiversidade em geral (TABASHNIK, 2009). Alguns exemplos de Plantas Bt, ou seja, que foram geneticamente modificadas com genes Cry incluem o Milho Bt: Resistente à broca-do-colmo (*Ostrinia nubilalis*), o Algodão Bt: Resistente à lagarta-do-cartucho (*Helicoverpa armigera*) e a Soja Bt, em desenvolvimento para resistência a várias espécies de lagartas (GASSMANN, 2011; ARAÚJO, 2022).

Por meio da inserção ou modificação de genes, os cientistas podem conferir características específicas às plantas, como resistência a pragas e doenças, além de torná-las mais adaptadas a condições climáticas extremas, como seca ou as modificações do solo. Além disso, a engenharia genética pode ser usada para melhorar a qualidade nutricional dos alimentos, aumentando o teor

de vitaminas, minerais e outros nutrientes essenciais. Esses avanços contribuem para práticas agrícolas mais sustentáveis e para a melhoria da saúde pública em áreas com deficiências nutricionais (Gill e colaboradores 2014).

Segundo Malajovich (2016), a Biotecnologia possui amplo espectro do saber, originando-se de diversas disciplinas como biologia molecular, microbiologia, biologia celular, genética, entre outras. Além disso, incorpora técnicas avançadas de imunologia, bioquímica, física, eletrônica, fermentação, separação, purificação, informática, robótica e controle de processos. É uma rede de conhecimento onde ciência e tecnologia se entrelaçam e se complementam.

Esse avanço científico representa uma esperança para milhares de indivíduos que sofrem com doenças graves ou degenerativas. Através da clonagem terapêutica, é possível criar cópias exatas dos tecidos saudáveis do paciente, evitando assim os problemas de rejeição comuns nos transplantes convencionais. Além disso, essa técnica também pode ser utilizada no desenvolvimento de medicamentos personalizados e na pesquisa científica para entender melhor as doenças humanas (NAARA LUNA, 2005).

1.2- Tipos de clonagem

Existem dois tipos principais de clonagem: a clonagem natural e a clonagem induzida. A clonagem natural é um processo que ocorre em algumas plantas, insetos e bactérias, onde a reprodução assexuada é utilizada como forma de propagação. Nos seres humanos, um exemplo de clonagem natural é a gravidez de gêmeos univitelinos, que se originam a partir de um único embrião que se divide ao meio.

Por outro lado, a clonagem induzida é uma reprodução assexuada artificial, manipulada em laboratório para produzir clones (Wilmut e Campbell 2000). Dentro da clonagem induzida, existe a clonagem reprodutiva, que visa a produção de organismos geneticamente idênticos ao progenitor. Nesse processo, ocorre a transferência nuclear, onde o núcleo de uma célula gamética é removido e substituído pelo núcleo da célula que será clonada, podendo ser tanto o núcleo de outra célula gamética quanto o de uma célula somática. No próximo tópico, discutiremos a clonagem terapêutica, uma abordagem que tem revolucionado a medicina e oferecido novas perspectivas no tratamento de diversas doenças (Wilmut e Campbell 2000).

1.3- Clonagem Terapêutica

A clonagem terapêutica é um procedimento laboratorial que busca obter tecidos e órgãos para transplantes através da reprodução assexuada. Como o próprio nome sugere, a clonagem terapêutica tem como objetivo promover a cura ou melhorar a saúde e qualidade de vida de pessoas com alguma anomalia, “um clone é definido como uma população de moléculas, células ou organismos que se originaram de uma única célula e que são idênticas à célula original e entre elas.” (ZATZ, 2004).

Com todo esse potencial transformador da clonagem terapêutica, é fundamental investir em pesquisas nessa área e garantir sua regulamentação adequada para que possamos aproveitar ao máximo seus benefícios médicos e sociais. A clonagem das células que influenciam tecidos e órgãos hoje conhecida como clonagem terapêutica abre um mundo novo de possibilidades na medicina (Veiga Pereira, L. 2010).

Alguns avanços recentes na biologia desafiam as concepções tradicionais da reprodução humana. Um desses avanços notáveis é a criação de modelos de embrião humano sem a necessidade de espermatozoides ou óvulos, redefinindo nossa compreensão sobre a formação inicial da vida. Essa conquista, aliada à tecnologia do DNA recombinante, oferece novas perspectivas na reprodução assistida e na manipulação genética. Este trabalho explora os fundamentos científicos por trás dessas conquistas, examinando técnicas e metodologias, bem como as implicações éticas e sociais. Compreender esses desenvolvimentos requer cautela devido às questões éticas relacionadas à manipulação genética e a formação inicial da vida humana (ROCHA, LAIS EMANUELLE, 2012).

1.4. JUSTIFICATIVA

A biotecnologia desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento da clonagem terapêutica que consiste na criação de cópias genéticas de células ou tecidos com finalidades medicinais para tratamento de doenças específicas ou até mesmo a regeneração de órgãos danificados. No entanto, apesar dos benefícios potenciais da clonagem terapêutica, e suas muitas vantagens para a sociedade num todo, ainda existem muitas questões éticas e morais envolvidas

nesse processo. É importante destacar que essa prática trata do uso controlado das técnicas moleculares para fins benéficos.

Uma justificativa relevante para realizar uma pesquisa sobre esse tema é entender melhor os aspectos científicos e éticos relacionados à tecnologia do DNA recombinante e compreender as possibilidades oferecidas por essa tecnologia pode contribuir significativamente para o avanço da medicina regenerativa e auxiliar no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais eficazes. Além disso, investigar as implicações sociais dessa tecnologia também é essencial. A discussão pública sobre os limites éticos do uso da clonagem terapêutica é fundamental para garantir que essa prática seja utilizada de forma responsável e segura, evitando abusos ou consequências indesejadas. Dessa forma, a elaboração de um projeto final sobre a clonagem terapêutica tem o potencial de impulsionar o progresso do conhecimento neste campo e estimular uma análise mais abrangente sobre as consequências dessa tecnologia na sociedade

2. OBJETIVOS

Compreender o uso da biotecnologia Tecnologia do DNA recombinante.

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o desenvolvimento dos processos da biotecnologia.
- Descrever o avanço da biotecnologia em meio a sociedade e como isso se relaciona com a bioética e suas normas.
- Estudar como as ideias da clonagem gênica, clonagem terapêutica e a tecnologia do DNA recombinante impactam na sociedade atual.

3. PROPOSTA METODOLÓGICA DO ESTUDO

Esse estudo foi desenvolvido através de uma análise metodológica qualitativa baseada em uma revisão bibliográfica relacionada com a temática do trabalho, por meio do uso de fontes confiáveis como sites especializados e artigos acadêmicos. Alguns exemplos dessas fontes incluem os artigos do ICICT (Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde), a biblioteca digital de teses e dissertações (BDTD), Scielo, Pubmed e Google acadêmico.

Os descritores que serão utilizados na pesquisa são: Biotecnologia, Clonagem terapêutica e DNA Recombinante.

Após a etapa de seleção dos artigos, ~~faremos~~ realizamos a seleção dos mesmos baseados numa linha do tempo a fim de permitir a correlação entre os avanços da ciência.

4. Processos da Biotecnologia: Passado e Presente

A área da biotecnologia é vasta e está em constante evolução, desempenhando um papel essencial na transformação de processos industriais, agricultura, medicina e outros setores-chave da nossa sociedade. Este capítulo tem como objetivo investigar os processos em biotecnologia, desde suas origens até os avanços mais recentes, destacando as principais mudanças e inovações ao longo do tempo. Ao explorar a história e o seu potencial futuro, fornecendo uma visão mais clara para aprimorar aplicações e explorar novas fronteiras nesse campo (ALBERGONI, 2007). Assim como pode ser visto na imagem abaixo (figura 5) mais direcionado a área da saúde e suas vertentes, sejam elas em remédios ou em vacinas.

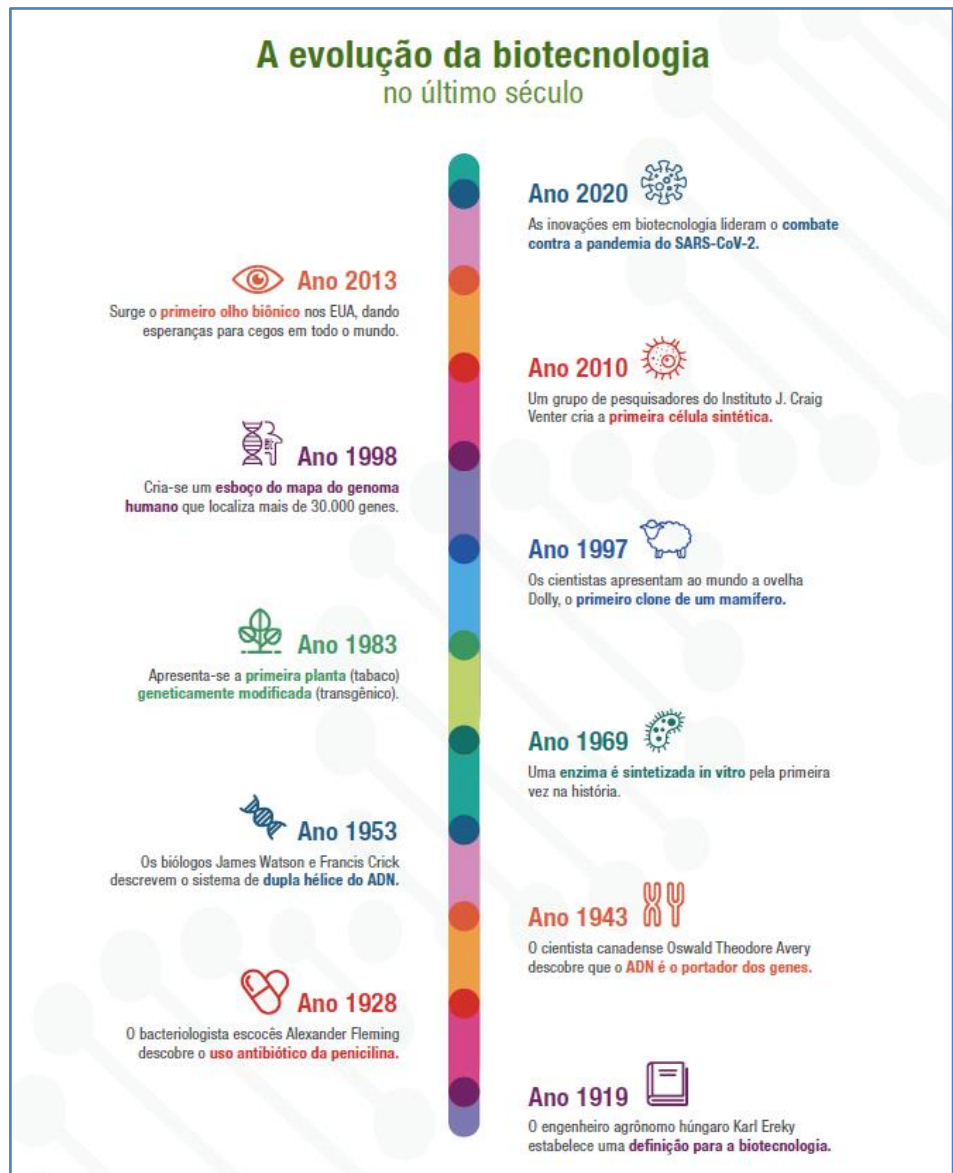


Figura 5 – a figura acima demonstra uma linha do tempo da biotecnologia.

4.1 - Biotecnologia

Antigamente a biotecnologia era praticada de maneira mais simples e com ferramentas limitadas, mas isso não significa que o conhecimento científico da época fosse inferior. Hoje, com os avanços tecnológicos, podemos perceber essas práticas como rudimentares, mas, para os seus praticantes, elas eram baseadas no entendimento e nas necessidades do seu tempo.

No entanto, há indícios substanciais de que civilizações antigas, como os sumérios, egípcios e chineses, já empregavam técnicas biotecnológicas em diversos aspectos da vida cotidiana. Desde a fermentação de alimentos até a produção de bebidas alcoólicas, passando pela conservação de alimentos por meio da salga e fermentação, essas culturas demonstraram uma compreensão intuitiva dos processos biológicos. Essas práticas ancestrais, embora simples em comparação com as tecnologias modernas, foram os embriões da biotecnologia contemporânea, estabelecendo os fundamentos para o desenvolvimento futuro dessa disciplina crucial (GONÇALVES, 2017).

Em 1970, importantes técnicas foram descobertas, que fundamentaram o desenvolvimento da biotecnologia moderna. Entre as mais significativas, destaca-se a descoberta das enzimas de restrição, que permitem cortar o DNA em locais específicos, possibilitando a manipulação e análise genética. Também foi desenvolvida a clonagem de DNA, uma técnica que permitiu a inserção de genes em organismos, e que mais tarde se tornaria crucial para a criação de organismos geneticamente modificados. Além disso, começaram as primeiras tentativas de transferência de genes, uma prática que mais tarde evoluiria para a engenharia genética como a conhecemos hoje. Essas inovações, que surgiram no início da década de 1970, estabeleceram as bases para muitos avanços na biotecnologia e continuam a impactar a ciência até os dias atuais (BERG, 2004), a mesma passou por uma revolução significativa impulsionada pelo avanço da ciência e tecnologia. Processos que antes eram realizados de forma manual e demorada foram completamente transformados, agora sendo automatizados e altamente eficientes como por exemplo, a transferência de DNA recombinante, que revolucionou a engenharia genética. Anteriormente, a inserção de segmentos específicos de DNA em células era um processo demorado e impreciso, realizado por métodos como a clonagem genética. Com o uso do DNA recombinante, é possível inserir genes de forma mais eficiente utilizando enzimas de restrição, ligases e vetores como plasmídeos, o que tem sido essencial para a produção de substâncias como a insulina recombinante (Green & Sambrook, 2012).

A terapia gênica também teve grande evolução, permitindo a correção de defeitos genéticos diretamente nas células do paciente. Isso antes era um desafio, com poucas opções de tratamento, mas hoje, com o uso de técnicas avançadas, já é possível tratar doenças genéticas de forma mais eficaz. Além disso, a clonagem terapêutica e reprodutiva se tornou mais acessível com o uso da transferência nuclear de células somáticas (NTSC). A clonagem de animais, como a ovelha Dolly e a clonagem terapêutica para gerar células-tronco para tratamentos médicos, tem avançado consideravelmente (Kolata, 1997).

A clonagem terapêutica é uma técnica de manipulação genética que visa criar células-tronco geneticamente idênticas ao paciente, com o objetivo de tratar doenças e regenerar tecidos danificados. A técnica envolve a substituição do núcleo de um óvulo por uma célula somática do paciente, criando um embrião cujas células podem ser usadas para terapias regenerativas. Um exemplo significativo dessa tecnologia é a **produção de insulina recombinante**. Antes da clonagem terapêutica, a insulina era extraída de pâncreas de animais, o que podia causar reações alérgicas em algumas pessoas. Com a clonagem e a engenharia genética, é possível produzir insulina humana de forma mais segura e eficiente, como faz a Fiocruz, resolvendo problemas de alergias e escassez de insulina. A clonagem terapêutica e a engenharia genética têm revolucionado a medicina, oferecendo novos tratamentos e melhorando a produção de medicamentos essenciais (Berg & Singer, 2004).

Outro avanço crucial foram as técnicas de edição genética tais como CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) e CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell). A técnica CRISPR-Cas9, por exemplo, mudou a maneira como manipulamos o genoma. Antes, as manipulações genéticas eram feitas com nucleases, uma tecnologia que era mais lenta e imprecisa. O CRISPR-Cas9, descoberto como um sistema de defesa em bactérias, permite a edição de genes com grande precisão e rapidez, possibilitando a correção de mutações genéticas, modificações em plantas e animais, além de tratamentos médicos para doenças hereditárias (Doudna & Sternberg, 2017). Com isso, surgiram avanços em terapia genética, que envolve a inserção ou modificação de genes para curar doenças genéticas. Tecnologias como o CRISPR-Cas9 e o uso de vetores virais em CAR-T têm mostrado sucesso no tratamento de doenças como a fibrose cística e a distrofia muscular (Gaynor, 2015).

Um outro emprego da clonagem terapêutica é a biofabricação, que envolve a criação de tecidos e órgãos através de impressão 3D, também está emergindo como uma tecnologia promissora. A criação de tecidos humanos, como pele e cartilagem, por meio de impressão 3D já é realidade em laboratórios e pode, no futuro, permitir a produção de órgãos para transplante, resolvendo a escassez de doadores (Khademhosseini & Oliveira, 2015).

Esses processos biotecnológicos têm potencial para transformar a medicina, a agricultura e muitos outros campos, oferecendo novas possibilidades de tratamento, cura de doenças e aumento da sustentabilidade na produção de alimentos e produtos biológicos. Esse salto é atribuído ao surgimento de novas técnicas e equipamentos, que permitem uma manipulação precisa e rápida de materiais biológicos. Um dos avanços mais notáveis na biotecnologia contemporânea é a edição genética, especialmente com a introdução da ferramenta CRISPR-Cas9, aprofundando um pouco mais no antes e depois do CRISPR, a técnica de edição genética passou por grandes transformações, especialmente com a automação. Antes da automatização, o processo de edição com CRISPR-Cas9 era demorado e manual. Os pesquisadores precisavam desenhar manualmente as sequências de RNA guia (gRNA), preparar os vetores para introduzir o CRISPR nas células, e escolher as técnicas adequadas para entrega do sistema CRISPR nas células alvo. Além disso, a análise de resultados era realizada com sequenciamento de DNA, exigindo tempo e recursos. Com a automação, o design do RNA guia tornou-se mais eficiente, com ferramentas de software que otimizam a escolha do local de corte no DNA, minimizando erros. A clonagem de gRNA e a introdução do CRISPR nas células passaram a ser realizadas com sistemas automatizados, permitindo realizar experimentos em larga escala com maior precisão. A análise dos resultados também foi aprimorada, com o uso de sequenciamento de nova geração e ferramentas de bioinformática, acelerando a identificação das edições genéticas. Assim, a automação não só aumentou a rapidez e a precisão do processo, mas também permitiu a realização de experimentos em maior escala, ampliando as possibilidades da biotecnologia e da terapia genética. Essa tecnologia permite a realização de modificações genéticas precisas e específicas nas cadeias de DNA ou a geração de rearranjos genômicos.

O sistema CRISPR-Cas9 funciona como uma "tesoura molecular" que pode ser programada para cortar o DNA em locais específicos, permitindo a inserção, deleção ou substituição de segmentos de DNA, de acordo com a figura 6 (DOUDNA; CHARPENTIER, 2012). O sistema

CRISPR foi descrito em 2012, como sistema de defesa de bactérias contra a ação de bacteriófagos. Em 2020, Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna ganharam o prêmio Nobel devido aos seus estudos sobre a aplicação do CRISPR associado ao complexo enzimático Cas9 para edição do DNA (DOUDNA; CHARPENTIER, 2012).

A técnica de edição gênica CRISPR-Cas9 é o processo que se inicia com a introdução do RNA guia e da enzima Cas9 na célula. O RNA guia se liga à sequência alvo no DNA, e a enzima Cas9 realiza o corte nessa posição. A célula então tenta reparar a quebra de DNA, utilizando o DNA de reparação fornecido ou através de seus próprios mecanismos de reparo, resultando na edição desejada (MORAES-ALMEIDA, 2019).

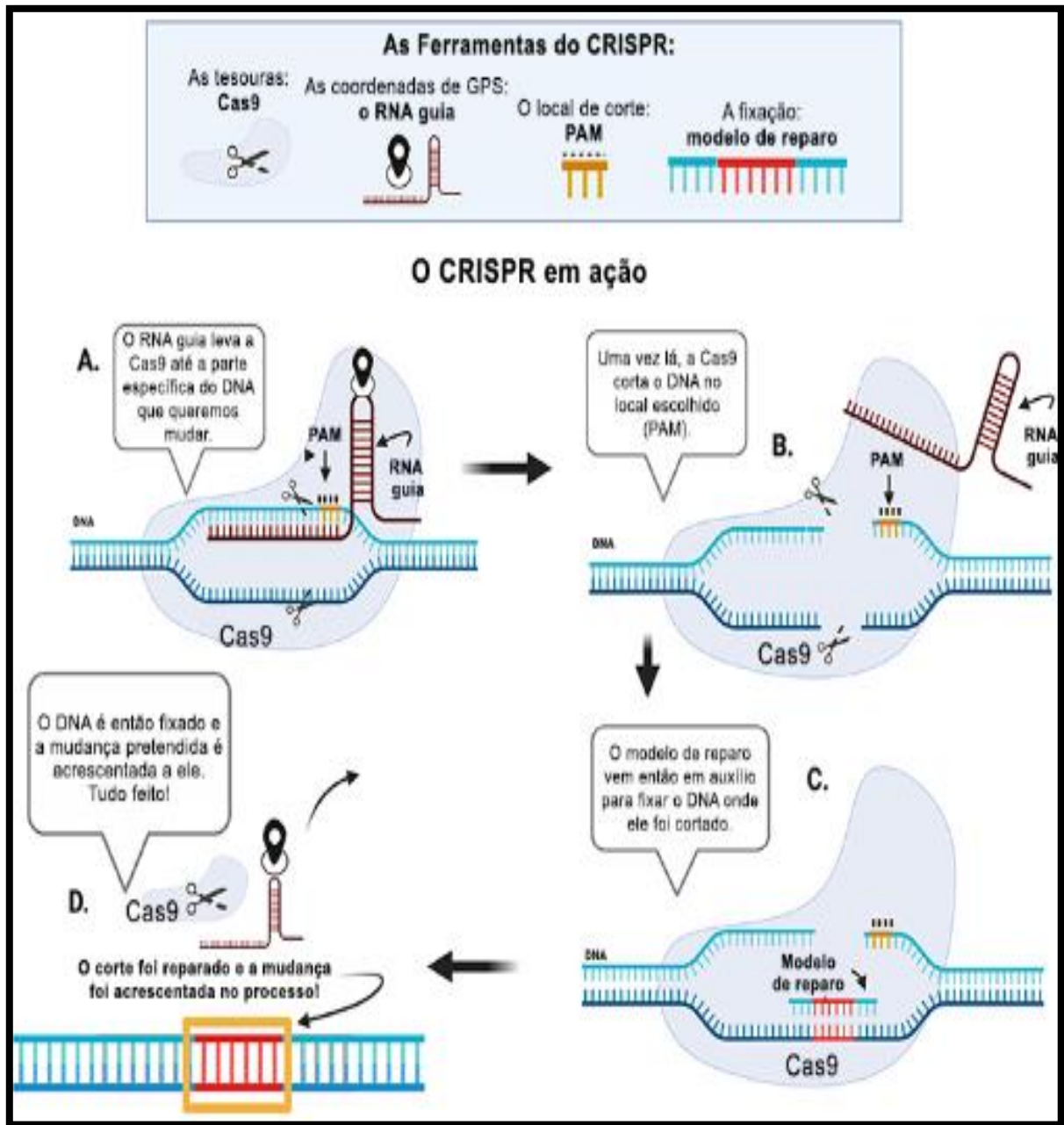


figura 6 Resumo da técnica de edição gênica CRISPR – Cas 9. Em A. Primeiro, a proteína Cas9 é levada pelo RNA guia ao local certo no gene que queremos mudar, B. O local PAM mostra à Cas9 onde ela deve cortar o DNA., C. O modelo de reparo, contendo a mudança que queremos fazer no gene, encontra a área cortada e ajuda a fixar o DNA, D. O DNA reparado inclui as mudanças desejadas (<https://parajovens.unesp.br/crispr-uma-nova-maneira-para-editar-o-dna/>)

Pesquisas estão em andamento para tratar condições como a anemia falciforme, distrofia muscular de Duchenne e fibrose cística e em 2020, pesquisadores relataram o uso bem-sucedido da CRISPR- Cas9 em humanos para tratar uma condição genética chamada amaurose congênita de Leber, uma forma de cegueira hereditária (Ledford, 2020).

Também vista no tratamento de Câncer, ou seja, a CAR-T está sendo explorada para editar células do sistema imunológico para que reconheçam e destruam células cancerígenas. Em ensaios clínicos, células T modificadas com CRISPR foram utilizadas para tratar pacientes com tipos agressivos de câncer (Reardon, 2019).

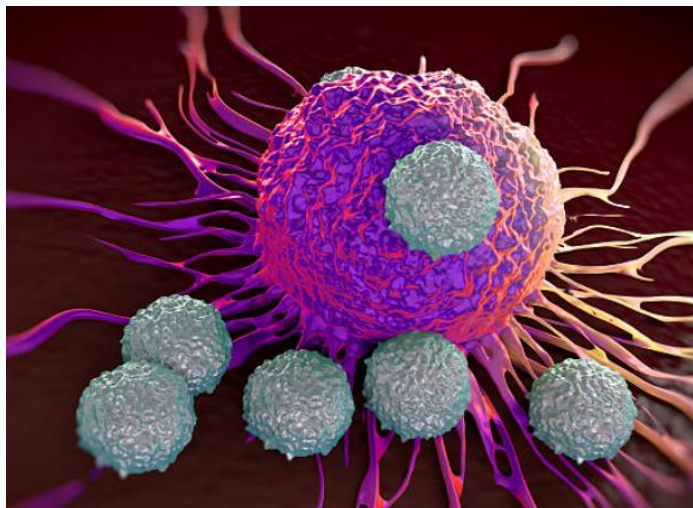


Figura 7- A imagem mostra os linfócitos T, representados por círculos azuis, atacando uma célula cancerígena em fase de crescimento. (<https://www.istockphoto.com/br/fotos/c%C3%A9lula-t-fotos>)

A edição genética especialmente a técnica CRISPR, tem gerado avanços significativos na medicina e na agricultura. Na saúde, essa tecnologia tem sido usada para corrigir mutações genéticas que causam doenças, como a cegueira e o câncer. Por exemplo, a correção de mutações no gene RPE65 (que codifica uma proteína crucial para a função da retina) pode restaurar a visão em pessoas com formas hereditárias de cegueira, como a retinite pigmentosa.(Zafar et al., 2020)

A mutação nesse gene compromete a conversão de luz em sinais elétricos, resultando na perda de visão. Já a alteração do gene TP53 (que codifica a proteína p53, essencial no controle do ciclo celular e na prevenção de tumores) pode melhorar a eficácia dos tratamentos contra o câncer, prevenindo o crescimento descontrolado de células tumorais. A p53, quando funcional, induz a morte celular programada (apoptose) em células danificadas, evitando o desenvolvimento de câncer.

Na agricultura, CRISPR tem permitido o desenvolvimento de culturas mais resistentes a doenças, pragas e condições ambientais adversas. Um exemplo é o arroz geneticamente modificado para ser resistente a doenças fúngicas e tolerante à seca, o que aumenta a produtividade e a segurança alimentar. Além disso, a modificação genética tem sido usada para melhorar o valor nutricional das plantas, como no caso do "arroz dourado", enriquecido com vitamina A para combater a deficiência nutricional em países em desenvolvimento.

Assim, a edição genética oferece novas soluções para tratar doenças genéticas e melhorar a agricultura, contribuindo para avanços na saúde humana e na segurança alimentar (Zafar et al., 2020).

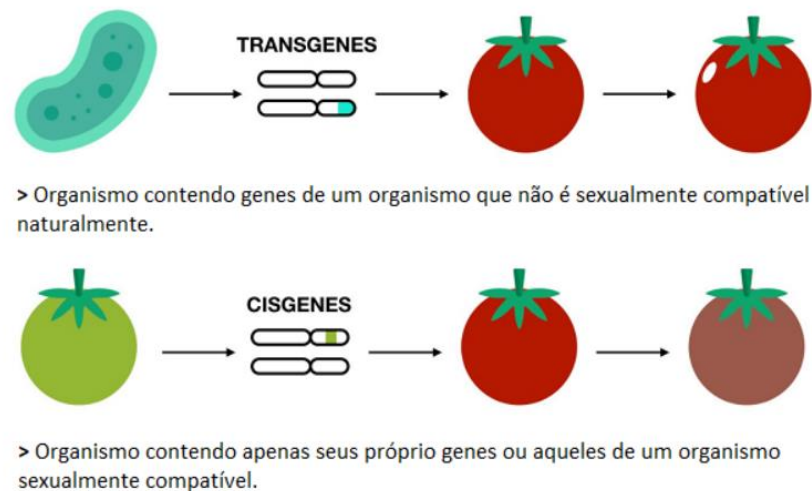


Figura8-(https://www.saberatualizado.com.br/2020/01/plantas-geneticamente-modificadas.html#google_vignette) na imagem mostra que tanto os transgênicos quanto os cisgênicos são inseridos via recombinação de DNA. Essa poderia ser uma classificação válida (de um OGM (presença de DNA recombinante), se a recombinação não fosse um processo ocorrendo naturalmente a todo momento.

E nos estudos funcionais de genes, ou seja, a CRISPR-Cas9 o sistema CRISPR-Cas9 funciona como uma 'tesoura molecular' que permite a edição precisa de genes. Inicialmente, a sequência de DNA-alvo é identificada e guiada por uma molécula de RNA (guia RNA), que é complementar à região do DNA que se deseja alterar. A proteína Cas9 então corta o DNA no local designado. Após o corte, o DNA pode ser reparado pela célula por meio de dois mecanismos principais: junção de extremidades não homólogas (NHEJ, do inglês Non-Homologous End Joining), ou reparo direcionado por homologia (HDR, do inglês Homology-Directed Repair).

O mecanismo NHEJ é o mais rápido e ocorre quando as extremidades do DNA quebrado são diretamente ligadas, sem a necessidade de uma sequência molde. Contudo, ele é propenso a erros e pode gerar mutações conhecidas como indels (inserções ou deleções de nucleotídeos). Essas alterações podem causar mudanças significativas no gene, como a alteração da sequência de leitura (frameshift), resultando em proteínas defeituosas ou truncadas, ou, em alguns casos, não afetar a função do gene. Já o HDR é um processo mais preciso, que utiliza uma sequência molde para corrigir ou inserir sequências específicas no DNA, sendo ideal para modificar genes de forma controlada.

O HDR ocorre principalmente durante as fases S e G2 do ciclo celular. Na fase S (síntese), o DNA é replicado, e as cópias irmãs do DNA (cromátides) estão disponíveis como molde para o reparo. Já na fase G2, que ocorre após a replicação, a célula verifica o DNA replicado em busca de erros antes de entrar na divisão celular. Essas fases fornecem o ambiente ideal para o HDR, já que há alta disponibilidade de sequências moldes, diferentemente do NHEJ, que pode ocorrer em qualquer momento do ciclo celular (Sedeek, 2019).

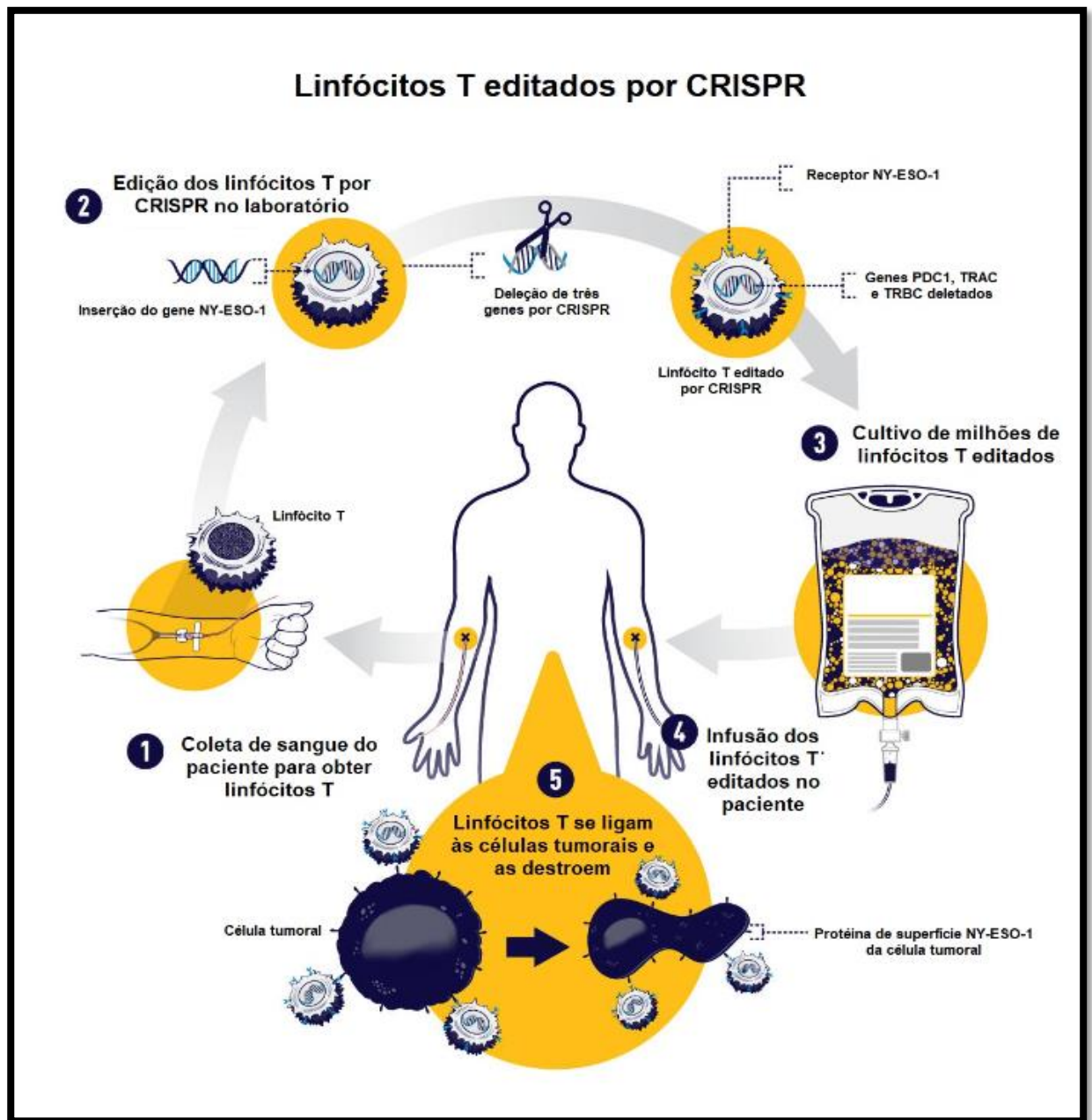


Figura 9 - Figura ilustrando o processo de imunoterapia por CAR-T para tratamento do câncer. O tratamento começa com a coleta de linfócitos T do paciente, que são editados em laboratório com CAR-T para inserir o gene NY-ESO-1 e remover três genes específicos, aprimorando sua capacidade de atacar células tumorais. Após serem cultivados em grande quantidade, os linfócitos modificados são reinfundidos no paciente, onde reconhecem e destroem as células cancerígenas.

(<https://profissaobiotech.com.br/10-anos-crispr-em-que-ponto-estamos/>)

5. Impactos da Clonagem Gênica, Clonagem Terapêutica e Tecnologia do DNA Recombinante na Sociedade Atual e as suas implicações éticas

5.1 Impactos na sociedade contemporânea

A biotecnologia, que envolve a manipulação de organismos vivos ou suas partes para desenvolver produtos ou processos úteis, ganhou destaque com a clonagem gênica e a tecnologia do DNA recombinante. Estas inovações têm transformado a indústria de um modo geral, também chamada de biotecnologia branca (é um ramo da biotecnologia que utiliza organismos vivos para melhorar a eficiência e sustentabilidade dos processos industriais), ou seja, na área da agropecuária principalmente da parte de alimentação (plantas e animais) transformando práticas tradicionais e ampliando a eficiência e a sustentabilidade. (SILVA; PEREIRA; SOUZA, 2023, p. 47).

Antes da biotecnologia, o melhoramento genético de plantas e animais era realizado por cruzamentos seletivos, um processo demorado e de resultados imprevisíveis. As culturas agrícolas e os rebanhos eram adaptados apenas ao ambiente local, limitando a produtividade em regiões com condições adversas, como seca ou solos pobres. (GARCIA, 2021).

Além disso, a produção dependia de grandes quantidades de agrotóxicos e fertilizantes químicos, o que gerava altos custos e impactos ambientais., na parte têxtil, transformou a indústria têxtil ao introduzir métodos de produção mais sustentáveis e inovadores. Ela permitiu a criação de fibras biodegradáveis, como o poliácido láctico (PLA), e o desenvolvimento de fibras de seda artificial por meio de microrganismos geneticamente modificados. (SILVA, 2023)

Ademais, a biotecnologia possibilitou o uso de corantes naturais produzidos por bactérias, reduzindo o impacto ambiental, e a criação de tecidos funcionais, como os que repelem água ou controlam odores. Essas inovações tornaram a produção têxtil mais eficiente, ecológica e adaptada às necessidades do consumidor moderno., na parte da medicina dentre outras áreas da sociedade gerando um impacto significativo na mesma com as vacinas e remédios, com modificações genéticas para tornar plantas tolerantes a algum pesticida também ao calor e temperatura, modificado geneticamente animais, e com combustíveis renováveis. Este capítulo analisa os

benefícios e desafios dessas tecnologias, explorando suas aplicações práticas e suas implicações éticas e legais.(PEREIRA; ALMEIDA, 2024)

Nos últimos anos, o avanço na biotecnologia tem sido acelerado por descobertas científicas, como a edição de genes através do CRISPR-Cas9, que permite alterações precisas no DNA que são vistas mais por cientistas, pesquisadores e pessoas da área, essa ferramenta revolucionou a capacidade de modificar organismos e, conseqüentemente, ampliou as possibilidades de aplicação da clonagem gênica e do DNA recombinante, porém com a biotecnologia industrial é possível observar a biotecnologia de forma clara a sociedade e intensificar a produção de forma sustentável desses feitos. No entanto, o uso dessas tecnologias levanta uma série de questões, que vão desde preocupações éticas até o impacto ambiental.(SANTOS; OLIVEIRA, 2024)

5.2 Avanços na Medicina

5.2.1 Produção de Medicamentos

A introdução da tecnologia do DNA recombinante na produção de medicamentos tem sido um marco na farmacologia moderna. Essa tecnologia permite a inserção de genes que codificam proteínas terapêuticas em células hospedeiras, como bactérias ou leveduras, que podem produzir essas proteínas em grandes quantidades. Por exemplo, a insulina humana é produzida através da inserção do gene que a codifica em cepas de *E. coli*, proporcionando um fornecimento constante e acessível para diabéticos. Esse método não só melhora a qualidade do tratamento, permitindo a produção de insulina humana sintética, que é mais segura e eficaz do que a insulina extraída de animais. Isso resultou em insulina de ação rápida e prolongada, oferecendo melhor controle glicêmico e redução de injeções diárias. Além disso, a tecnologia possibilitou o desenvolvimento de tratamentos personalizados para complicações associadas ao diabetes, como enzimas digestivas. Essas inovações melhoraram a qualidade de vida dos pacientes e facilitaram o manejo da doença., mas também reduz os custos de produção ao permitir a produção em larga escala de insulina

humana sintética, mais eficiente e barata do que a extração de insulina de animais. Além disso, ela minimiza reações alérgicas, o que reduz custos com tratamentos alternativos, e a criação de insulinas de ação prolongada diminui a necessidade de múltiplas injeções diárias. Isso torna o tratamento mais acessível e eficaz, beneficiando tanto os produtores quanto os pacientes. (Lopes et al. 2012)

Além da insulina, outras proteínas terapêuticas, como anticorpos monoclonais e hormônios, também são produzidas por meio dessa tecnologia. Esses medicamentos têm sido fundamentais no tratamento de várias doenças, incluindo câncer e doenças autoimunes. A possibilidade de personalizar tratamentos com base no perfil genético dos pacientes representa um passo significativo em direção à medicina personalizada, onde os tratamentos são adaptados às necessidades específicas de cada indivíduo (Malajovich, 2016).

Um exemplo de medicina personalizada usando DNA recombinante é o uso de anticorpos monoclonais no tratamento de câncer, como o trastuzumabe (Herceptin). Esse anticorpo monoclonal foi desenvolvido por meio de DNA recombinante para tratar cânceres de mama e outros tipos de câncer que apresentam uma superexpressão da proteína HER2 (receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano). O trastuzumabe é projetado especificamente para se ligar a essa proteína e bloquear sinais que promovem o crescimento das células cancerígenas.

A medicina personalizada aqui se dá pelo fato de que o tratamento é baseado nas características genéticas específicas do tumor de cada paciente. A presença do gene HER2 é identificada por testes genéticos, e, se o paciente for HER2 positivo, ele pode ser tratado com trastuzumabe. Esse tipo de abordagem melhora a eficácia do tratamento e reduz os efeitos colaterais, já que o tratamento é direcionado diretamente ao alvo específico, ao invés de afetar células saudáveis. (Salmon et al., 2001).

Além disso, terapias gênicas que utilizam vetores virais para introduzir genes corretivos em células de pacientes têm mostrado promissora eficácia no tratamento de doenças genéticas raras, como a distrofia muscular e a fibrose cística. Essas terapias têm o potencial de corrigir defeitos genéticos na origem, proporcionando uma solução duradoura e, muitas vezes, curativa para condições que anteriormente eram tratadas apenas com intervenções paliativas. (Ginsburg; Willard, 2009).

Distrofia muscular e fibrose cística são doenças genéticas causadas por mutações em genes essenciais. A distrofia muscular, como a de Duchenne, resulta na falta de distrofina, o que leva à fraqueza muscular progressiva. Já a fibrose cística é causada por mutações no gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), afetando principalmente os pulmões e o sistema digestivo.

As terapias gênicas usam vetores virais para entregar genes corretivos nas células dos pacientes. Esses vetores, vírus modificados geneticamente, carregam o gene saudável e o inserem nas células afetadas. Na distrofia muscular, isso ajuda a restaurar a distrofina nas células musculares, enquanto na fibrose cística, corrige a produção da proteína CFTR nas células pulmonares.

Essas terapias oferecem uma solução potencialmente curativa, corrigindo a causa genética das doenças e proporcionando um tratamento duradouro, diferente das abordagens paliativas tradicionais. No entanto, desafios como a entrega eficiente do gene e a resposta imunológica ainda precisam ser superados (Gao & Huang, 1996).

5.2.2 Clonagem Terapêutica

A clonagem terapêutica envolve a criação de células-tronco a partir de células somáticas, permitindo a regeneração de tecidos e órgãos danificados. Essa técnica é particularmente promissora para o tratamento de doenças degenerativas e lesões que afetam tecidos específicos. A clonagem de embriões humanos para obter células-tronco embrionárias é uma área de intensa pesquisa, pois essas células têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo celular (Thomson et al., 1998).

Estudos têm demonstrado que as células-tronco podem ser utilizadas para tratar uma variedade de condições, incluindo lesões da medula espinhal, diabetes e doenças cardíacas, conforme dito por Santos, Gomes e Mata (2023). Por exemplo, aplicação de células-tronco em terapias regenerativas para lesões na medula espinhal é uma área promissora da medicina, com potencial de melhorar a qualidade de vida de pacientes que enfrentam essas condições. As células-tronco utilizadas podem ser obtidas de diferentes fontes, como do próprio paciente (células autólogas), extraídas de tecidos como a medula óssea ou o tecido adiposo, ou de doadores (células alogênicas), como as células do cordão umbilical. Outra

possibilidade são as células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), criadas em laboratório a partir de células maduras reprogramadas para recuperar sua capacidade pluripotente.

Antes de serem aplicadas, essas células geralmente passam por um tratamento que inclui expansão *in vitro*, para aumentar sua quantidade, diferenciação direcionada, para que assumam características específicas, como células nervosas, e purificação, para garantir a segurança e eficácia do procedimento.

As terapias podem ser aplicadas tanto em lesões agudas, ocorridas há poucos meses, onde o potencial de regeneração é maior, quanto em lesões crônicas, que apresentam maior desafio devido à formação de cicatrizes na medula. Os resultados obtidos dependem de diversos fatores, como o tipo de lesão, o tempo desde o trauma, a abordagem utilizada e as condições do paciente. Estudos mostram que os pacientes podem recuperar parcialmente funções motoras, sensoriais ou autonômicas, como o controle da bexiga, melhorando significativamente a qualidade de vida (Tetzlaff et al., 2011).

No entanto, a regeneração completa ainda não é uma realidade. O uso de células autólogas minimiza o risco de rejeição imunológica, enquanto as iPSCs oferecem um grande potencial, mas demandam estudos mais aprofundados para garantir sua segurança. Apesar das limitações, os avanços na área apontam para um futuro mais promissor para pacientes com lesões na medula espinhal (Tetzlaff et al., 2011).

A clonagem terapêutica não só abre novas possibilidades de tratamento, mas também suscita debates éticos sobre a manipulação de embriões humanos. A necessidade de garantir que essas tecnologias sejam utilizadas de maneira responsável e ética é fundamental, especialmente quando se considera o potencial de abuso ou uso inadequado (CESARINO, 2007)

Esse abuso se dá quando são utilizadas de forma antiética ou irresponsável, causando impactos negativos à sociedade, ao meio ambiente e à saúde. Exemplos desse abuso podem incluir o desenvolvimento de armas biológicas, a manipulação genética de embriões para fins não terapêuticos, o uso inadequado de organismos geneticamente modificados (OGMs) que podem causar desequilíbrios ambientais, a biopirataria de recursos genéticos de comunidades tradicionais, o monopólio de tecnologias que restringem o acesso a recursos essenciais, fraudes científicas, experimentação sem consentimento e a aplicação de dados genéticos para discriminação ou controle social. Esses riscos destacam a importância de

regulamentações internacionais e discussões éticas abrangentes (Rifkin, 1998; McKinnon, 2004).

Além disso, a pesquisa em células-tronco induzidas (iPSCs) está emergindo como uma alternativa à clonagem de embriões, pois permite reprogramar células somáticas em células-tronco pluripotentes (capazes de se diferenciar em qualquer tipo celular do organismo), evitando as questões éticas associadas à clonagem embrionária, principalmente relacionadas ao status moral do embrião. Muitos argumentam que a manipulação e destruição de embriões humanos para obter células-tronco violam princípios éticos, pois consideram que o embrião possui valor moral desde sua concepção. Além disso, há preocupações sobre o possível uso da clonagem para fins reprodutivos, o que poderia levar à criação de seres humanos geneticamente idênticos e à exploração de embriões para pesquisas.

Outros pontos éticos incluem os riscos de abuso da tecnologia e a falta de regulamentações claras sobre os limites e a aplicação dessas técnicas. Assim, apesar do potencial terapêutico, a clonagem embrionária continua sendo um tema controverso no debate ético e científico (Kass, 2001).. Essa abordagem promete expandir ainda mais as possibilidades de tratamento sem as implicações morais da manipulação de embriões que levanta questões éticas e morais complexas, como a definição de quando um embrião adquire direitos, os riscos de desigualdades sociais devido ao acesso desigual às tecnologias, a imprevisibilidade das modificações genéticas e a questão do consentimento, já que embriões não podem expressar sua vontade. Essas implicações têm gerado debates no Brasil e no mundo. No Brasil, a legislação permite a manipulação genética de embriões, mas com restrições, como a proibição da clonagem reprodutiva. Em 2020, discutiu-se uma regulamentação para a edição genética de embriões. Internacionalmente, países como os EUA e o Reino Unido têm avançado nas discussões sobre edição genética, especialmente com tecnologias como o CRISPR, que levantam preocupações sobre os limites éticos da ciência. Embora a manipulação de embriões ofereça avanços na cura de doenças e no tratamento da infertilidade, alternativas como terapias com células-tronco estão sendo estudadas como formas de tratar doenças sem gerar as controvérsias morais associadas à manipulação direta de embriões. Assim, o debate continua a evoluir entre os benefícios médicos e os desafios éticos (Pereira, 2023). As células-tronco podem ser classificadas como embrionárias, adultas e induzidas. As células-tronco embrionárias (CTE) são pluripotentes, ou seja, podem se

diferenciar em qualquer tipo celular, mas seu uso envolve questões éticas, pois requerem a destruição de embriões. Já as células-tronco adultas (CTA) são multipotentes, podendo se diferenciar em tipos celulares limitados, e são mais utilizadas na medicina devido à sua disponibilidade e menor controvérsia ética.

As células-tronco de cordão umbilical têm um grande potencial terapêutico, especialmente em doenças sanguíneas, e não envolvem problemas éticos, pois são coletadas após o nascimento. Uma inovação importante é o uso das células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs), que são células somáticas reprogramadas para um estado pluripotente, sem necessidade de embriões. As iPSCs oferecem uma alternativa ética à clonagem de embriões e podem ser usadas para tratamentos personalizados, criação de tecidos e modelagem de doenças, abrindo novas possibilidades para a medicina regenerativa (Zhang et al. 2018).

5.3 Impactos na Agricultura

5.3.1 Cultivo de organismos geneticamente modificados (OGMs)

A utilização de OGMs na agricultura tem sido uma resposta a desafios como o aumento da demanda alimentar e as mudanças climáticas. A tecnologia de DNA recombinante permite a introdução de genes que conferem resistência a pragas, tolerância a herbicidas e resistência a doenças, resultando em colheitas mais robustas e produtivas (COSTA. T, 2011).

A introdução de Organismos Geneticamente Modificados (OGMs) tem gerado um debate significativo sobre seus impactos ambientais, particularmente no que diz respeito ao uso de herbicidas. Embora um dos objetivos dos OGMs seja reduzir a necessidade de pesticidas, em muitos casos, a introdução de variedades tolerantes a herbicidas, como o glifosato, resultou em um aumento no uso desses produtos. Por exemplo, no caso dos Estados Unidos, o uso de glifosato em plantações de milho aumentou de 5 milhões de libras em 2000 para 88 milhões de libras em 2016, após a adoção de culturas geneticamente modificadas tolerantes ao herbicida (Friends of the Earth, 2024). Esse aumento no uso de glifosato está associado a práticas agrícolas que visam o controle de plantas daninhas resistentes ao herbicida, levando os agricultores a aplicar doses maiores ou até combinar glifosato com outros herbicidas, como o 2,4-D (Baseis, 2024).

O uso intensivo de herbicidas traz consigo vários impactos ambientais negativos. A contaminação do solo e da água, bem como a ameaça à biodiversidade, são preocupações centrais. A aplicação constante de glifosato pode afetar negativamente organismos não-alvo, como polinizadores e fauna aquática (NPIC, 2024). Além disso, a resistência crescente de plantas daninhas ao glifosato tem levado a um ciclo de uso mais intenso de herbicidas, exacerbando os efeitos ambientais indesejáveis.

Por outro lado, alguns estudos indicam que os OGMs também podem apresentar benefícios ambientais. Em uma pesquisa conduzida no Canadá em 2021, observou-se que o cultivo de sementes transgênicas, em conjunto com o uso de glifosato, poderia aumentar o sequestro de carbono no solo, contribuindo para a redução da pegada de carbono da agricultura (Fundación Antama, 2021). Esse benefício potencial está relacionado a práticas agrícolas mais sustentáveis, como o cultivo direto no solo, que pode melhorar a saúde do solo e reduzir a necessidade de arar a terra, um processo que geralmente libera grandes quantidades de carbono.

Além dos impactos ambientais, os OGMs, como o arroz dourado, também têm um papel importante na segurança alimentar e na saúde pública. O arroz dourado, biofortificado com vitamina A, busca combater deficiências nutricionais em populações vulneráveis, especialmente em países em desenvolvimento, onde a carência de vitamina A pode levar a sérios problemas de saúde (Global Agricultural Biofortification Partnership, 2024). A biofortificação de culturas, portanto, oferece uma estratégia para melhorar a nutrição em áreas onde as deficiências alimentares são prevalentes.

Em resumo, a introdução de OGMs tem implicações complexas tanto no ambiente quanto na saúde pública. Embora o aumento do uso de herbicidas, como o glifosato, tenha gerado preocupações ambientais, também existem benefícios potenciais associados à redução de outras práticas agrícolas prejudiciais e à melhoria da segurança alimentar. Assim, é fundamental adotar uma abordagem equilibrada, considerando os benefícios e os desafios,

para maximizar o potencial dos OGMs de forma sustentável e responsável.

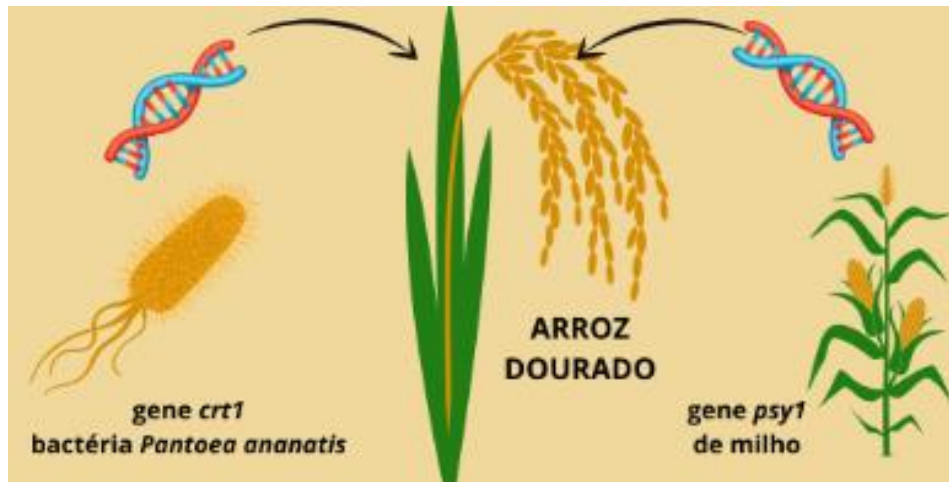


Figura 10 - figura que ilustra as fases para o arroz ser chamado de “arroz dourado”. O arroz convencional produz B-caroteno, porém ele é acumulado nas folhas e não nos grãos. No arroz dourado, foram introduzidos dois novos genes: o psy1 (fitoeno sintase) de milho e o crt1 (caroteno desnaturase) da bactéria *Pantoea ananatis*. O arroz transgênico consegue dessa forma produzir fitoeno e transformá-lo em licopeno nos grãos de arroz. A planta então consegue converter o licopeno em Betacaroteno que ficará acumulado no próprio grão, por isso a cor dourada. (https://pt.linkedin.com/pulse/arroz-transg%C3%AAnico-para-salvarvidasdescascandoaciencia?utm_source=share&utm_medium=guest_desktop&utm_campaign=copy)

5.4 Implicações Éticas e Legais

As inovações em clonagem e modificação genética levantam questões éticas complexas. A manipulação do código genético humano, por exemplo, suscita preocupações sobre a criação de "bebês de design" (IPLA. 2019) Esse termo refere-se à possibilidade de selecionar características genéticas específicas em embriões, o que pode levar a uma sociedade onde a desigualdade genética se torna uma nova forma de discriminação. Isso suscita a pergunta: Até onde devemos ir em nossa busca por "aperfeiçoamento" humano? A ética se torna ainda mais complicada ao considerarmos a clonagem reprodutiva de seres humanos, amplamente condenada pela comunidade científica e pela sociedade em geral.

Além disso, a clonagem terapêutica, que busca criar células-tronco a partir de embriões, apresenta dilemas éticos significativos. Embora a capacidade de gerar células-tronco tenha um potencial curativo promissor, a discussão sobre a moralidade da destruição de embriões humanos permanece polêmica como alerta a National Bioethics Advisory Commission (1999). O debate

também inclui a necessidade de garantir que as novas tecnologias não sejam utilizadas para fins discriminatórios ou de eugenia, ou seja, a prática de melhorar as características genéticas humanas, selecionando quem deve ou não reproduzir, frequentemente levando a práticas discriminatórias e éticamente problemáticas, como vimos em períodos da história. É essencial que o diálogo ético inclua diversas partes interessadas, como cientistas, filósofos, legisladores e o público, para construir um consenso sobre os limites da biotecnologia. A criação de comitês de ética independentes pode ajudar a supervisionar pesquisas e práticas, garantindo que sejam realizadas de maneira responsável e alinhada com os valores sociais (ARAÚJO, FP de; FERREIRA, M. de A. 2010).

As regulamentações em torno das biotecnologias variam amplamente entre países, refletindo diferentes prioridades culturais e sociais. Enquanto algumas nações adotam abordagens mais liberais, permitindo experimentos e desenvolvimentos em biotecnologia, outras impõem restrições rigorosas, particularmente em relação à clonagem e à modificação genética (World Health Organization [WHO], 2019).

Nos Estados Unidos, por exemplo, a regulamentação dos Organismos Geneticamente Modificados (OGM) é supervisionada por várias agências, incluindo o Departamento de Agricultura (USDA), a Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) e a Agência de Proteção Ambiental (EPA). Este sistema fragmentado pode dificultar a implementação de diretrizes coesas. Em contraste, a União Europeia tem uma abordagem mais conservadora, exigindo avaliações rigorosas de risco e rotulagem de produtos geneticamente modificados, o que reflete uma preocupação com a segurança alimentar e a saúde pública (European Commission, 2020).

A necessidade de regulamentação é crucial para garantir a segurança dos produtos biotecnológicos, proteger a biodiversidade e considerar as preocupações éticas. Isso inclui a avaliação de risco dos OGMs, as práticas de rotulagem e a transparência nas informações disponibilizadas ao público. Além disso, as empresas envolvidas em biotecnologia devem ser responsabilizadas por suas práticas, especialmente em casos em que suas tecnologias podem ter impactos adversos, Lei nº 11.105/2005 “toda atividade que utilizar organismos geneticamente modificados precisa da autorização da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)”.

A cooperação internacional também é fundamental. Organizações globais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), desempenham papéis importantes na formulação de diretrizes e recomendações que podem ajudar a harmonizar regulamentações entre diferentes países, promovendo uma

abordagem segura e ética à biotecnologia. (National Academies of Sciences, Engineering, and medicine. 2016).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A clonagem terapêutica e a edição genética, particularmente utilizando a tecnologia CRISPR, representam marcos revolucionários na biotecnologia, oferecendo possibilidades sem precedentes para o tratamento de doenças degenerativas e genéticas. Essas abordagens, baseadas na tecnologia do DNA recombinante, têm demonstrado grande potencial para a criação de terapias personalizadas que atendam às necessidades específicas de cada paciente. Através deles podem ser previstos grandes avanços na medicina regenerativa, como a regeneração de tecidos e órgãos, e a correção de mutações genéticas antes consideradas incuráveis. No entanto, à medida que a ciência avança, também surgem desafios éticos e sociais. Nenhum dos dois pode ser ignorado. A manipulação genética e a clonagem terapêutica levantam questões profundas sobre os limites da intervenção humana na natureza. Por exemplo, o uso de embriões para obtenção de células-tronco é alvo de debates que envolvem princípios religiosos, filosóficos e culturais. Além disso, a possibilidade de editar genes não apenas para tratar doenças, mas também para "aperfeiçoar" características humanas, abre precedentes preocupantes para o chamado aprimoramento genético, que pode exacerbar desigualdades sociais e criar divisões ainda maiores entre diferentes grupos.

Outro ponto crítico é a ausência de regulamentações globais uniformes. Em muitos países, ainda não existem normas claras que definam os limites éticos e legais dessas tecnologias, o que pode levar a abusos, como a realização de experimentos não autorizados ou o uso inadequado da ciência para fins lucrativos ou discriminatórios. Para evitar tais cenários, é essencial que haja um esforço conjunto entre cientistas, legisladores, organizações internacionais e a sociedade civil para criar um marco regulatório robusto e ético que guie o uso dessas tecnologias.

Além disso, o debate público precisa ser amplificado. A sociedade deve ser informada sobre os potenciais benefícios e riscos da clonagem terapêutica e da edição genética, permitindo uma participação ativa nas decisões que moldarão o futuro dessas tecnologias. A transparência e o diálogo são fundamentais para garantir que o avanço científico seja conduzido de maneira responsável, respeitando os valores humanos e promovendo o bem-estar coletivo.

Em síntese, a clonagem terapêutica e a edição genética representam não apenas um avanço extraordinário no campo da biotecnologia, mas também um convite para a humanidade refletir sobre seus valores éticos e sociais. O equilíbrio entre progresso científico e responsabilidade ética será essencial para que essas tecnologias sejam utilizadas de forma justa, inclusiva e sustentável, garantindo que seus benefícios sejam acessíveis a todos, sem comprometer os princípios que regem nossa convivência enquanto sociedade. Assim, o futuro da biotecnologia dependerá não apenas do avanço técnico, mas também de nossa capacidade de construir um consenso ético que respeite a dignidade humana e preserve o equilíbrio entre ciência e moralidade.

7.REFERÊNCIAS

ALBERGONI, Leide; PELAEZ, Victor. Da revolução verde à agrobiotecnologia: ruptura ou continuidade de paradigmas? *Revista de Economia*, v. 33, n. 1, 2007.

ARAÚJO, Roberto Melo de. Análise da conjuntura atual, desafios e oportunidades do uso do controle biológico no manejo de resistência de pragas às plantas geneticamente modificadas de algodão, milho e soja com tecnologia BT no Brasil. 2022. Tese de Doutorado.

ARAÚJO, FP de; FERREIRA, M. de A. Representações sociais sobre humanização do cuidado: implicações éticas e morais. *Rev. Brás. Enferm.*)

BERG, Paul. Gene Cloning: The Origins and Future of a Revolution. *Scientific American*, 2004.

CAMILO, Adélia Procópio Á. Clonagem humana reprodutiva e bioreito: Histórico, Técnicas, Reflexões (HARD Cases). Adélia Procópio CAMILO 1. [s.l: s.n.].

DE MEIRA GUSMÃO, Alexandre Oliveira; DA SILVA, Antônio Rodrigues; MEDEIROS, Mauro Osvaldo. A biotecnologia e os avanços da sociedade. *Biodiversidade*, v. 16, n. 1, 2017.

GASSMANN, Aaron J. et al. Resistência desenvolvida em campo ao milho Bt pela lagarta da raiz do milho ocidental. *PloS um*, v. 7, pág. e22629, 2011.

Gill, S. S., Gill, R., Tuteja, R., & Tuteja, N. (2014). Genetic engineering of crops: a ray of hope for enhanced food security. *Plant Signaling & Behavior*, 9(3), e28545. doi: 10.4161/psb.28545.

GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, p. 369-375, 2017.

Gonçalves GAR, Paiva R de MA. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *einstein (São Paulo)* [Internet]. 2017Jul;15(3):369–75.

IPLA. Designer Bebês desenhados: a fabricação de filhos geneticamente programados e o aperfeiçoamento do homem .IPLA , 20 <https://ipla.com.br/conteudos/artes/d-bebê-a-f-de-fil-é-pr-e-o-aperfeiçoamento-do-homem/>.

LOPES, Drielle Silva Andrade; PESSO, Mitsue Hamada Nery; SANTOS, Rodrigo da Silva; BARBOSA, Mônica Santiago. A produção de insulina artificial através da tecnologia do DNA recombinante para o tratamento de diabetes mellitus. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde Três Corações*, v. 10, n. 1, p. 234-245, 2012

MALAJOVICH, Maria Antônia. Biotecnologia. Axcel Books do Brasil Editora, 2004.
NAARA LUNA Natureza humana criada em laboratório: biologização e genetização do parentesco nas novas tecnologias reprodutivas 2005.

PINTO, Laura Massochin Nunes; FIUZA, Lidia Mariana. Genes cry de *Bacillus thuringiensis* aplicados na engenharia genética de plantas, conferindo resistência a insetos-praga. *Neotropical Biology and Conservation*, v. 3, n. 3, p. 159-168, 2008.

ROCHA, LAIS EMANUELLE; MODOLO, HENRIQUE SANCHES CLONAGEM TERAPÊUTICA Décima mostra acadêmica Unimep 23 a 25/10/2012.

SCHERWINSKI-PEREIRA, Jonny Everson; COSTA, F. H. S.; GUEDES, Rodrigo Silva. Uso e aplicações biotecnológicas do cultivo in vitro de células, tecidos e órgãos de plantas. Embrapa Acre: Ciência e tecnologia para o desenvolvimento sustentável do Sudoeste da Amazônia. Rio Branco, Embrapa Acre, p. 221-246, 2009.

TABASHNIK, Bruce E.; VAN RENSBURG, J. B. J.; CARRIÈRE, Yves. Field-evolved insect resistance to Bt crops: definition, theory, and data. *Journal of economic entomology*, v. 102, n. 6, p. 2011-2025, 2009.

Verma, I. M., & Weitzman, M. D. (2005). Gene therapy: twenty-first century medicine. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 711-738. doi:10.1146/annurev.biochem.74.050304.091637.

Veiga Pereira, L., Fraga, A. M., & Oliveira Georges, J. A. (2010). Clonagem terapêutica/células- acesso em: 15 de abril de 2024.

ZATZ, M. Clonagem e células-tronco. *Estudos Avançados*, v. 18, n. 51, p. 247–256, ago. 2004.4o

Figura 11 <https://profissaobiotec.com.br/10-anos-crispr-em-que-ponto-estamos/>

ARAÚJO, F. P. DE .; FERREIRA, M. DE A.. Representações sociais sobre humanização do cuidado: implicações éticas e morais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 64, n. 2, p. 287–293, mar. 2011.

National Academies of Sciences, et al. *Culturas geneticamente modificadas: experiências e perspectivas* . National Academies Press, 2016.

Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and personalized medicine: foundations and applications. *Transl Res*. 2009 Dec;154(6):277-87. doi: 10.1016/j.trsl.2009.09.005. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19931193.

Zhang, Y., et al. (2018). "Cloning and Stem Cell Therapy: Advances and Challenges." *Cell Stem Cell*, 23(3), 343-356.

BRASIL. Lei nº 11.105, de 24 de março de 2005. Lei de Biossegurança. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 25 mar. 2005.

Thomson, J. A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S. S., et al. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391), 1145-1147.

<https://doi.org/10.1126/science.282.5391.1145>

CESARINO, Letícia da Nóbrega. Nas fronteiras do "humano": os debates britânico e brasileiro sobre a pesquisa com embriões. *Maná*, v. 13, pág. 347-380, 2007.

COSTA, T. E. M. M. et al.. Avaliação de risco dos organismos geneticamente modificados. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 16, n. 1, p. 327–336, jan. 2011.

COHEN, Stanley N.; BOYER, Herbert W. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 70, n. 11, p. 3240-3244, 1973.

SANTOS, João Carlos. Arroz transgê *LinkedIn*, 2 https://pt.vinculado.com//pulso//arroz-transgê-par-salva-vida-desc-a-ciencia?utm=compartilhar&&utm_eu=convidado_de&você=c.

SANTOS, João Carlos. Arroz transgênico para salvar vidas: descascando a ciência. *LinkedIn*, 2023. Disponível em: https://pt.linkedin.com/pulse/arroz-transg%C3%AAAnico-para-salvar-vidas-descascando-a-ciencia?utm_source=share&utm_medium=guest_desktop&utm_campaign=copy.

Acesso em: 6 nov. 2024

SILVA, João. Inovações biotecnológicas na indústria têxtil: Sustentabilidade e novas fibras. Editora de Ciências Aplicadas, 2023.

SANTOS, João; OLIVEIRA, Ana. Avanços da biotecnologia e o impacto das tecnologias CRISPR-Cas9 na sociedade. *Revista Brasileira de Biotecnologia*, São Paulo, v. 34, n. 4, p. 567-580, 2024.

SANTOS, Phillippe Braga; GOMES, Katia Fernanda Bardan; MATA, Guilian Alves da. A IMPORTÂNCIA DAS CÉLULAS-TRONCO PARA A SAÚDE PÚBLICA. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, [S. l.], v. 9, n. 9, p. 4501–4515, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i9.11654. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11654>.

Sedeek, K. E. M., Mahas, A., & Mahfouz, M. M. (2019). Plant genome engineering for targeted improvement of crop traits. *Frontiers in Plant Science*, 10, 114.

<https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00114>

SILVA, T. N.; PEREIRA, A. L.; SOUZA, R. F. Aplicações da biotecnologia na agricultura moderna. *Revista Brasileira de Biotecnologia*, v. 12, n. 3, p. 45-58, 2023. Disponível em: <https://www.revistabio.com.br/article/view/1234>.

PEREIRA, Ana Beatriz; ALMEIDA, Carlos Eduardo. "Biotecnologia aplicada à sustentabilidade: inovações nos setores agrícola, têxtil e energético." *Revista de Ciências Ambientais* (v. 40, n. 3, p. 75-92, 2024). DOI: 10.5678/rca.2024.0403.

Gao, X., & Huang, L. (1996). Gene delivery to the lung. *Nature*, 349(6306), 193-194.

<https://doi.org/10.1038/349193a0>

Kaiser, J. (2014). "A New Era for Insulin: Recombinant DNA Technology Transforms Diabetes Treatment." *Science*.

López, M., & Hernández, M. (2015). "Recombinant Insulin: History and Current Developments." *Journal of Diabetes Research*.

LOPES, J. F.; SILVA, M. L. Estudo sobre a resistência bacteriana aos antibióticos e o uso da tetraciclina. *Revista de Microbiologia*, v. 44, n. 5, p. 1234-1245, 2010.

GARCIA, A. *Genes: fatos e fantasias*. SciELO Livros, 2021. Disponível em:

<https://books.scielo.org/id/m7tn7/pdf/garcia-9786557081020.pdf>.

Chakraborty, S., & Bhattacharya, S. (2016). "Recombinant DNA Technology in Diabetes Treatment: The Role of Insulin." *Diabetes Technology & Therapeutics*.

Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J., & Campbell, K. H. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, 385(6619), 810-813.

<https://doi.org/10.1038/385810a0>

