



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE BIOCÊNCIAS  
CURSO DE BIOMEDICINA

SILVANA THAIS SANTANA PESSOA

**EDIÇÃO GENÉTICA E RADIORRESISTÊNCIA:  
ÉTICA, DESAFIOS E PERSPECTIVAS**

Recife  
2024

SILVANA THAIS SANTANA PESSOA

**EDIÇÃO GENÉTICA E RADIORRESISTÊNCIA:  
ÉTICA, DESAFIOS E PERSPECTIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientador: Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes

Recife  
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Pessoa, Silvana Thais Santana.

Edição genética e radiorresistência: ética, desafios e perspectivas / Silvana Thais Santana Pessoa. - Recife, 2024.

48 p. : il., tab.

Orientador(a): Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientador(a): Thiago de Salazar e Fernandes

(Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências,  
, 2024.

Inclui referências.

1. Genes. 2. DNA. 3. Radiação. 4. Radioproteção. 5. Adaptação. I. Lopes, Isvânia Maria Serafim da Silva. (Orientação). II. Fernandes, Thiago de Salazar e. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

SILVANA THAIS SANTANA PESSOA

**EDIÇÃO GENÉTICA E RADIORRESISTÊNCIA:  
ÉTICA, DESAFIOS E PERSPECTIVAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 11/10/2024

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Coorientador: Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dijanah Cota Machado  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Prof. Dr. Edbergue Ventura Lola Costa  
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

---

Suplente Dr<sup>a</sup>. Catarina Fernandes Freitas  
IMIP/ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

Dedico este trabalho à minha querida avó paterna, Joana Petronila da Conceição (*in memoriam*), cuja vida e partida moldaram minha jornada. Mesmo quando as noites eram escuras e a esperança parecia distante, ela foi minha constelação de apoio. Espero que as estrelas do universo levem até ela o orgulho que sinto em ser sua neta, e que este trabalho contribua para que, quando nos reencontrarmos, vivamos em um tempo onde o câncer seja apenas uma lembrança distante.

## AGRADECIMENTOS

No palco da vida, onde o conhecimento é o protagonista, apresento este TCC, resultado de suor, persistência e, sobretudo, profunda gratidão. Ao Universo, a quem também me refiro como Deus e Força, o maestro dessa grandiosa orquestra, agradeço por tecer os fios do destino, conduzindo-me até este momento ímpar.

À minha orientadora, Profa. Dra. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes, e ao meu co-orientador, Prof. Dr. Thiago de Salazar e Fernandes, expresse minha gratidão por terem sido a bússola que me guiou por esta etapa crucial da minha trajetória acadêmica. Suas expertise e dedicação foram fundamentais para a execução desta sinfonia científica.

Ao Centro de Biociências, à Coordenação de Biomedicina, ao Departamento de Biofísica e Radiobiologia e ao Laboratório de Biofísica Molecular e Celular, sou grata pelo acolhimento. Agradeço também ao Proaes, cuja assistência estudantil foi essencial para a minha permanência na faculdade.

Às minhas amigas e colegas de curso, Daiane Fernanda e Larissa Dias, agradeço por terem sido as melodias que acalmaram meu coração nas tempestades de ansiedade que surgiram durante o desenvolvimento deste projeto.

Por serem a força que me impulsiona a chegar até aqui, agradeço à minha família (vovó Josefa Santana, panhio Severino Aureliano, manhia Ana Kassia, irmã Ana Beatriz, tia Maria de Jesus), cujo esforços e esperança me tornaram a primeira pessoa da família a concluir o ensino médio, a ingressar na faculdade e a me graduar.

Aqueles que tenho a honra de chamar de amigo e amiga (Daniele Paloma, Emmanuela Alves, Izabela Ingrid, Larissa Pimentel, Félix Alberto), suas palavras de encorajamento, risadas compartilhadas e ombros para apoio foram indispensáveis para me sentir viva e capaz.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, ofereço meu mais profundo e sincero agradecimento. Cada palavra de incentivo, cada gesto de apoio e cada colaboração foram como peças de um quebra-cabeça, encaixando-se harmoniosamente e formando o grandioso mural desta conquista. No palco da minha vida, a melodia da gratidão ressoará para sempre.

**“No palco da mente, a ciência rege a cena,  
desvendando os segredos do universo em  
uma sinfonia de descobertas.”**

Maria da Conceição Cunha

PESSOA, Silvana Thais Santana. **Edição Genética e Radiorresistência: Ética, Desafios e Perspectivas**. 2024. 48 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

## RESUMO

A radiorresistência, ou a capacidade de organismos sobreviverem a altos níveis de radiação ionizante, é um tema relevante tanto para a biomedicina quanto para a exploração espacial. Esta monografia abordou o potencial da edição genética para mitigar os danos causados pela radiação, por meio de uma revisão integrativa da literatura sobre a aplicação dessas tecnologias em contextos terrestres e espaciais. A pesquisa foi realizada com base em artigos publicados entre 2010 e 2024, nas bases PubMed, Scopus, Google Acadêmico e SciELO. Foram selecionados estudos que discutiram a radiorresistência e a edição genética, com ênfase nos mecanismos de reparo de DNA, como a junção de extremidades não homólogas (NHEJ) e a recombinação homóloga (HR), fundamentais para a manutenção da integridade genômica após a exposição à radiação.

Os resultados revelaram uma lacuna significativa na literatura sobre a combinação direta da edição genética com a radiorresistência. No entanto, a manipulação genética, especialmente com o uso de tecnologias como CRISPR-Cas9, mostrou-se promissora para aumentar a resistência à radiação, com aplicações potenciais tanto para astronautas em missões espaciais quanto para contextos terrestres de exposição à radiação ionizante, como pacientes em tratamentos de radioterapia. Estudos sugeriram que a modificação de genes envolvidos no reparo de DNA obteve bons resultados em modelos celulares e animais, indicando a viabilidade dessas tecnologias em um futuro próximo.

Apesar dos avanços, a aplicação prática dessas descobertas enfrenta desafios significativos, principalmente no que diz respeito à segurança e eficácia das intervenções genéticas. Além disso, foi identificada a necessidade de aprimorar as estratégias de entrega dos componentes de edição genética. Este estudo também destacou a importância de diretrizes éticas rigorosas, para que as tecnologias de modificação genética sejam implementadas de forma responsável e acessível, evitando o aumento das desigualdades sociais. A regulamentação deve garantir que os benefícios das pesquisas científicas alcancem de maneira equitativa todas as populações.

Embora a edição genética mostre grande potencial para promover a radiorresistência, mais pesquisas são necessárias para superar barreiras técnicas e éticas. A continuidade da investigação e a elaboração de políticas adequadas serão fundamentais para que esses avanços tragam benefícios para a saúde humana de forma justa e segura.

**Palavras-chave:** Genoma. Radioterapia. Bioética. Terapia Gênica. Radioncologia.

PESSOA, Silvana Thais Santana. **Genetic Editing and Radioresistance: Ethics, Challenges and Perspectives**. 2024. 48 pages. Course Conclusion Work (Graduation in Biomedicine) - Federal University of Pernambuco, Recife, 2024.

## ABSTRACT

Radioresistance, or the ability of organisms to survive high levels of ionizing radiation, is a relevant topic for both biomedicine and space exploration. This thesis addressed the potential of genetic editing to mitigate radiation-induced damage through an integrative literature review on the application of these technologies in terrestrial and space contexts. The research was conducted based on articles published between 2010 and 2024, sourced from databases such as PubMed, Scopus, Google Scholar, and SciELO. Studies discussing both radioresistance and genetic editing were selected, with a focus on DNA repair mechanisms, such as non-homologous end joining (NHEJ) and homologous recombination (HR), which are essential for maintaining genomic integrity after radiation exposure.

The results revealed a significant gap in the literature regarding the direct combination of genetic editing with radioresistance. However, genetic manipulation, particularly with technologies like CRISPR-Cas9, proved promising for increasing radiation resistance, with potential applications for astronauts on space missions as well as for terrestrial contexts involving ionizing radiation exposure, such as patients undergoing radiotherapy. Studies suggested that modifying genes involved in DNA repair has shown positive results in cellular and animal models, indicating the feasibility of these technologies in the near future.

Despite the advancements, the practical application of these findings faces significant challenges, particularly concerning the safety and efficacy of genetic interventions. Additionally, the need for improved strategies for delivering genetic editing components was identified. This study also emphasized the importance of rigorous ethical guidelines to ensure that genetic modification technologies are implemented responsibly and equitably, preventing the exacerbation of social inequalities. Regulation should guarantee that the benefits of scientific research are accessible to all populations in an equitable manner.

Although genetic editing shows great potential for promoting radioresistance, further research is necessary to overcome technical and ethical barriers. The continuation of investigations and the development of appropriate policies are essential to ensure that these advancements bring benefits to human health in a just and safe manner.

**Keywords:** Genome. Radiotherapy. Bioethics. Gene therapy. Radioncology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Interação entre a LET (Transferência Linear de Energia) e a eficiência biológica relativa (RBE).....	16
<b>Figura 2</b> - Curvas de sobrevivência de células humanas expostas a diferentes radiações com aumento de LET.....	17
<b>Figura 3</b> - Trajetória de partículas de alto LET em tecido, ilustrando a deposição de energia e os danos concentrados.....	23
<b>Quadro 1</b> – Fluxograma de Seleção de Artigos.....	36
<b>Quadro 2</b> – Fluxograma de Perspectivas e Conexões.....	43

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Estratégia de busca utilizando palavras chaves e operadores lógicos.....	37
<b>Tabela 2</b> – Critérios de Inclusão e Exclusão.....	37
<b>Tabela 3</b> – Vias de reparo relevantes para edição genética com o objetivo de potencializar a radiorresistência.....	39
<b>Tabela 4</b> – Principais Desafios Técnicos na Implementação da Edição Genética para Aumentar a Radiorresistência.....	40
<b>Tabela 5</b> – Questões Éticas na Edição Genética para Aumento da Radiorresistência.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CRISPR-Cas9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated protein 9
DNA	Ácidos Desoxirribonucleico
RNA	Ácido Ribonucleico
P53	Proteína Tumoral 53
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
NHEJ	Non-Homologous End Joining (Junção de Extremidades Não Homólogas)
HR	Homologous Recombination (Recombinação Homóloga)
ISS	Estação Espacial Internacional
GCR	Galactic Cosmic Rays (Raios Cósmicos Galácticos)
LET	Linear Energy Transfer (Transferência Linear de Energia)
SOD2	Superóxido Dismutase 2
PD-1	Programmed Death-1
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
EPI	Equipamento de Proteção Individual

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>15</b>
2.1	RADIORRESISTÊNCIA.....	15
2.2	EDIÇÃO GENÉTICA.....	18
2.3	APLICAÇÕES CLÍNICAS E ESPACIAIS DA EDIÇÃO GENÉTICA.....	21
2.4	DESAFIOS TÉCNICOS NA IMPLEMENTAÇÃO DA EDIÇÃO GENÉTICA.....	26
2.4.1	EFICÁCIA NA ENTREGA DE GENES E MANUTENÇÃO DA EXPRESSÃO.....	26
2.4.2	SEGURANÇA DO PACIENTE E MONITORAMENTO DE EFEITOS ADVERSOS.....	27
2.4.3	IMPACTOS POTENCIAIS NA PRÁTICA CLÍNICA E NA PESQUISA.....	28
2.5	IMPLICAÇÕES ÉTICAS DA EDIÇÃO GENÉTICA NA RADIORRESISTÊNCIA.....	29
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
4.1	OBJETIVO GERAL.....	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>35</b>
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	35
5.2	COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	35
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
6.1	AVANÇOS NA EDIÇÃO GENÉTICA PARA AUMENTAR A RADIORRESISTÊNCIA.....	38
6.2	DESAFIOS TÉCNICOS NA IMPLEMENTAÇÃO.....	40
6.3	IMPLICAÇÕES ÉTICAS.....	41
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>43</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>45</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A edição genética e a radiorresistência são temas de crescente importância na biomedicina e na ética contemporânea, representando um caminho promissor para avanços terapêuticos e de pesquisa. A capacidade de modificar geneticamente organismos para aumentar a resistência à radiação abre novas possibilidades para o tratamento de cânceres e a proteção contra radiações em contextos médicos e espaciais (Durante e Cucinotta, 2008). No entanto, esses avanços vêm acompanhados de desafios éticos, técnicos e sociais que precisam ser cuidadosamente considerados (Doudna e Charpentier, 2014).

A possibilidade de edição genômica, com técnicas como CRISPR-Cas9, revolucionou o campo da genética, permitindo modificações precisas e eficientes no DNA de organismos vivos. Essas tecnologias oferecem potencial para corrigir mutações genéticas responsáveis por doenças hereditárias, criar terapias personalizadas e até mesmo aumentar a resistência a várias formas de estresse celular, incluindo a radiorresistência, que é de particular interesse em tratamentos oncológicos e em contextos de exposição a radiações espaciais (Doudna e Charpentier, 2014).

Há três décadas, a relevância de decifrar os mecanismos da resposta adaptativa à radiação e de identificar alvos moleculares essenciais para o progresso de novas terapias já era reconhecida (Joiner, 1994). Esse desafio continua pertinente, e atualmente dispomos de estudos aprofundados que evidenciam como a superexpressão de genes específicos em células humanas pode elevar consideravelmente a resistência celular após exposição à radiação ionizante, abrindo perspectivas inovadoras para a manipulação genética com o objetivo de incrementar a resistência celular (Velegzhaninov *et al.* 2018; Fornalski, 2022). Além disso, a implementação da técnica CRISPR-Cas9 na luta contra a Síndrome Aguda da Radiação marca um significativo avanço na biomedicina, possibilitando a reparação de danos celulares induzidos pela radiação e promovendo a sobrevivência de pacientes em tratamentos de radioterapia (Henderson, 2019).

Em contextos além da Terra, a radiorresistência é uma preocupação crucial devido à exposição prolongada à radiação cósmica (Montesinos *et al.*, 2021). Pesquisas a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS) têm investigado os efeitos da microgravidade e da radiação espacial no reparo do DNA. Esses estudos

revelaram que a ausência de gravidade afeta significativamente a eficiência dos processos de reparo do DNA, ressaltando a necessidade de novas estratégias de proteção para astronautas em missões de longa duração (Stahl-Rommel *et al.*, 2021; Moreno-Villanueva *et al.*, 2017).

Os desafios técnicos e biológicos são apenas uma faceta das complexidades associadas à edição genética. As implicações éticas dessa prática emergente também demandam atenção criteriosa. Questões relacionadas à segurança, à justiça e ao acesso equitativo às novas tecnologias são centrais no debate sobre a edição genética humana (Nuffield Council on Bioethics, 2018). A responsabilidade ética de garantir que as inovações sejam utilizadas de forma segura e justa é fundamental para o progresso sustentável neste campo. Este trabalho se propõe a analisar o potencial da edição genética na promoção da radiorresistência, abordando as aplicações práticas dessa tecnologia, os obstáculos técnicos e as considerações éticas para uma implementação responsável.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 RADIORRESISTÊNCIA

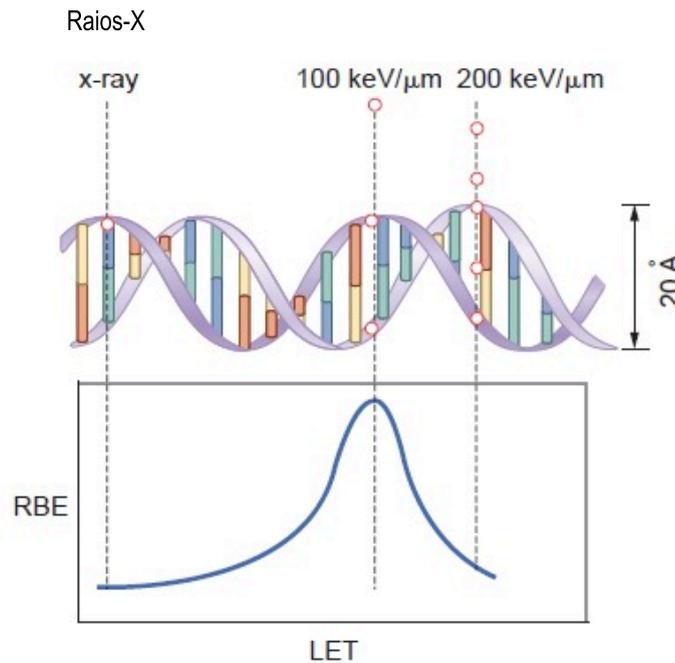
Ao longo da história, eventos políticos e sociais impulsionaram cientistas de todo o mundo a estudar os efeitos da radiação e a explorar o espaço. Um conceito central tanto para a saúde humana na Terra quanto para aqueles que participam de missões espaciais é a radiorresistência, definida como a capacidade de células, organismos ou estruturas de resistirem aos danos causados pela radiação ionizante. Esse fenômeno desempenha um papel crucial, tanto na medicina, especialmente no tratamento de pessoas expostas à radiação, quanto na exploração espacial, onde a resistência à radiação é essencial para a proteção dos astronautas. Na medicina, especialmente no contexto da radioterapia, embora a radiação seja usada para destruir células tumorais, ela também pode prejudicar gravemente os tecidos saudáveis ao redor, causando efeitos colaterais severos que, em alguns casos, podem comprometer a saúde do paciente tanto quanto o próprio câncer (Henderson, 2019). Já na exploração espacial, a capacidade de resistir à radiação cósmica é essencial para garantir a segurança e a saúde dos astronautas em missões de longa duração, como viagens a Marte ou o estabelecimento de bases na Lua (Fornalski, 2022).

Compreender a radiorresistência envolve a análise de mecanismos moleculares e celulares que permitem a uma célula reparar danos ao DNA causados pela radiação, bem como as vias de sinalização que podem levar à apoptose em resposta ao estresse radiativo (Montesinos *et al.*, 2021). Estudos sobre bactérias extremófilas, como *Deinococcus radiodurans*, que exibem altos níveis de radiorresistência, fornecem insights valiosos sobre possíveis estratégias para aumentar a resistência à radiação em humanos (Minsky, 2006). No contexto médico, laboratórios desenvolvem métodos para sensibilizar células cancerosas à radiação, mas a necessidade de aumentar a radiorresistência das células ainda não foi suficientemente atendida, apresentando muitos desafios. Esses desafios devem ser considerados com urgência não só pela comunidade científica, mas também a nível mundial, dado o aumento da necessidade de tratamentos radioterápicos e a preocupação emergente com a Síndrome Aguda da Radiação (ARS), especialmente

em cenários de acidentes ou ataques nucleares (Henderson, 2019).

**Figura 1** - Relação entre a Transferência Linear de Energia (LET) e a Eficácia Biológica Relativa (EBR)

**Fonte:** Adaptado de Hall e Giaccia, 2012.



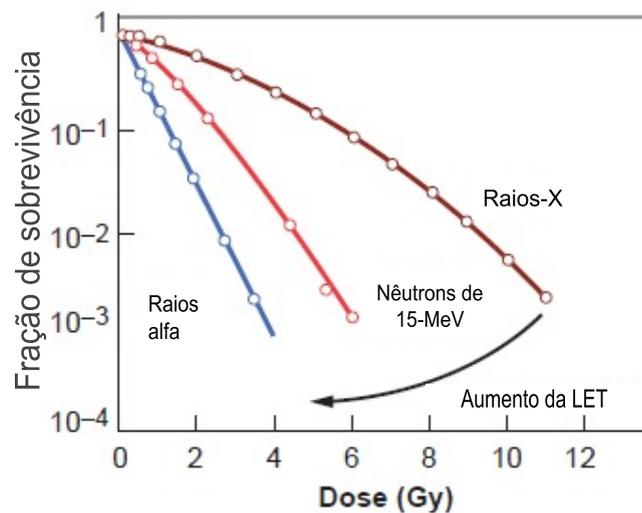
Um conceito-chave relacionado à radiorresistência é a Transferência Linear de Energia (LET), que descreve a quantidade de energia liberada por radiações ionizantes ao longo de seu percurso através da matéria. Radiações de alto LET, como partículas alfa, são extremamente eficazes em causar danos ao DNA, particularmente quebras de fita dupla, que são mais difíceis de reparar. Radiações de baixo LET, como os raios-X, distribuem sua energia de maneira mais difusa, causando menos danos severos, mas ainda podem ser prejudiciais dependendo da dose e do tempo de exposição (Hall e Giaccia, 2012).

Na radioterapia, a LET tem um impacto direto na eficácia do tratamento. A radiação com LET em torno de 100 keV/μm é especialmente eficaz em causar quebras de fita dupla no DNA, já que a distância entre eventos ionizantes coincide com a largura da hélice dupla de DNA, aproximadamente 20 Å, o que torna essa radiação mais capaz de induzir mutações letais nas células cancerosas. Essa relação entre LET e a capacidade de danificar o DNA está ilustrada na figura abaixo que mostra a interação da LET com a eficiência biológica relativa (RBE) (Hall e

Giaccia, 2012).

Quando se compara diferentes tipos de radiação, como mostrado no gráfico abaixo, as radiações de LET baixo, como os raios X, têm uma menor capacidade de causar lesões fatais ao DNA com uma única passagem, exigindo múltiplos eventos ionizantes. Por outro lado, radiações de LET elevado, como partículas alfa e nêutrons de alta energia, causam uma deposição de energia mais concentrada, aumentando a letalidade para as células tumorais (Hall e Giaccia, 2012).

**Figura 2** - Curvas de sobrevivência de células humanas expostas a diferentes radiações com aumento da Transferência Linear de Energia (LET).



Fonte - Adaptado de Hall e Giaccia, 2012.

A radiação espacial, presente além da proteção da magnetosfera terrestre, é composta por raios cósmicos galácticos (GCR) e prótons de eventos de partículas solares (SPEs). Esses raios cósmicos são uma mistura de íons de hidrogênio (prótons) e hélio (partículas alfa), além de uma pequena fração de partículas de elementos mais pesados. Astronautas em órbita terrestre baixa (LEO) estão sujeitos a essa radiação, especialmente a prótons que o campo magnético da Terra não consegue reter e partículas de alta energia que penetram nesta região. A proteção contra a radiação de alta energia é um desafio, pois ela pode atravessar materiais convencionais, expondo os astronautas dentro das naves espaciais. Os impactos dessa exposição e da microgravidade em humanos são evidentes, causando desde o desenvolvimento acelerado de catarata até o acúmulo de lesões no DNA (Roel Quintens; Baatout; Marjan Moreels, 2019).

A radiorresistência varia significativamente entre diferentes tipos de células, refletindo a complexidade dos mecanismos biológicos que governam a resposta celular à radiação ionizante. Células cancerosas frequentemente desenvolvem radiorresistência como um mecanismo de sobrevivência contra a radioterapia, enquanto células normais podem ter uma capacidade limitada de reparar o dano causado pela radiação, tornando-as mais suscetíveis aos efeitos nocivos. As células cancerosas podem expressar níveis elevados de proteínas que promovem a reparação do DNA ou inibem a apoptose, como a p53, e alterar seu microambiente para promover a sobrevivência celular e a angiogênese (Moreno-Villanueva, 2017). Por ser um fenômeno multifacetado com variações amplas entre diferentes tipos de células e organismos, compreender essas variações é crucial para avanços na medicina e na segurança em missões espaciais.

## 2.2 EDIÇÃO GENÉTICA

A edição genética refere-se à manipulação deliberada do DNA de um organismo, com o objetivo de alterar características específicas. Esta técnica permite a inserção, deleção ou modificação de segmentos específicos de genes, oferecendo um potencial imenso para a biomedicina, agricultura e outras áreas. A capacidade de editar genes com precisão abre portas para o tratamento de doenças genéticas, desenvolvimento de terapias personalizadas e melhoria de características de plantas e animais de interesse agrícola (Kummari *et al.*, 2020).

A importância da edição genética reside, em grande parte, na sua capacidade de corrigir mutações deletérias que causam doenças hereditárias. Além disso, pode ser utilizada para aumentar a resistência a doenças em plantas e animais, melhorar a eficiência de produção e até mesmo contribuir para a conservação de espécies ameaçadas. Em humanos, a edição genética oferece uma esperança sem precedentes para pacientes com doenças genéticas raras, onde tratamentos convencionais são limitados ou inexistentes (Azevedo *et al.*, 2023).

O campo da edição genética tem evoluído rapidamente desde suas primeiras incursões. Nas décadas de 1970 e 1980, técnicas como a recombinação homóloga permitiram os primeiros passos na modificação genética precisa. No entanto, foi com o desenvolvimento das nucleases de dedo de zinco (ZFNs) e as nucleases efetoras do tipo ativador de transcrição (TALENs) nos anos 2000 que a edição genética

ganhou precisão e eficiência. Na década de 1990, a tecnologia de recombinação homóloga foi complementada por outras técnicas de manipulação genética, como as nucleases de dedo de zinco (ZFNs) e as nucleases de homing endonuclease. As ZFNs consistem em proteínas modulares que podem ser projetadas para se ligar a sequências específicas de DNA e induzir quebras de fita dupla, que são então reparadas pelas próprias células, permitindo a inserção ou deleção de genes (Urnov *et al.*, 2010).

A verdadeira revolução na edição genética veio com o desenvolvimento da tecnologia CRISPR-Cas9, em 2012. Este sistema, derivado de um mecanismo de defesa bacteriana, permite a edição genética com uma precisão e eficiência sem precedentes. A simplicidade e versatilidade do sistema CRISPR-Cas9 rapidamente o tornaram a ferramenta de escolha para muitas aplicações de edição genética. O sistema CRISPR-Cas9 permite cortar o DNA em locais específicos com alta precisão, facilitando a inserção ou deleção de genes de maneira eficiente e acessível. Esta tecnologia tem sido amplamente adotada em laboratórios de pesquisa ao redor do mundo e continua a evoluir com novas variantes e métodos de entrega, expandindo ainda mais suas aplicações potenciais (Savić e Schwank, 2016).

O sistema CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR-associated protein 9) é atualmente a tecnologia de edição genética mais amplamente utilizada. Ele é composto de duas principais componentes: uma RNA guia (gRNA) que é projetada para se ligar a uma sequência específica de DNA e a proteína Cas9, que atua como uma endonuclease, cortando o DNA na localização específica determinada pelo gRNA (Wang, 2019). A célula então tenta reparar a quebra de fita dupla, utilizando um dos dois principais mecanismos de reparo de DNA: a junção de extremidades não homólogas (NHEJ) ou a recombinação homóloga (HR). A NHEJ é um processo propenso a erros que pode resultar em inserções ou deleções (indels) no local de corte, levando à inativação do gene alvo. Este é um método eficiente para "nocautear" genes. A recombinação homóloga, por outro lado, é um processo mais preciso que pode ser utilizado para inserir uma sequência de DNA específica no local de corte, permitindo "nocautear" genes ou corrigir mutações (Wang, 2019; Minsky, 2006).

Outras tecnologias de edição genética incluem TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) e as nucleases de dedo de zinco (ZFNs). TALENs

funcionam de maneira semelhante ao CRISPR-Cas9, usando proteínas modulares que se ligam a sequências específicas de DNA e induzem quebras de fita dupla. ZFNs, como mencionado anteriormente, utilizam domínios de dedos de zinco projetados para se ligar a sequências específicas de DNA e induzir quebras de fita dupla. Cada uma dessas tecnologias tem suas vantagens e desvantagens. CRISPR-Cas9 é geralmente preferido devido à sua simplicidade, eficiência e versatilidade (Doudna e Charpentier, 2014). No entanto, TALENs e ZFNs ainda são úteis em algumas aplicações onde a especificidade e a eficiência podem ser mais altas, especialmente em contextos que exigem um controle mais rigoroso sobre os efeitos off-target. Um exemplo disso é o uso de TALENs em terapias genéticas para corrigir doenças monogênicas, como a beta-talassemia. Estudos mostram que TALENs podem induzir reparos de DNA em células-tronco hematopoiéticas com alta precisão, permitindo a correção de mutações específicas de forma mais eficiente do que outras tecnologias de edição genética (Zhang *et al.*, 2015). Além disso, ZFNs têm sido empregados em estudos relacionados à modificação genética de plantas e animais, onde a necessidade de especificidade nas sequências alvo pode ser mais crítica. Por exemplo, ZFNs foram utilizados para criar modelos animais com mutações específicas em genes de interesse, como o gene CCR5, que está envolvido na resistência ao HIV. Esses sistemas oferecem um controle mais refinado sobre as regiões genômicas alvo, o que pode ser desejável quando a precisão do corte é fundamental para evitar efeitos indesejados (Urnov *et al.*, 2010).

Os avanços recentes na edição genética têm sido notáveis. A tecnologia CRISPR-Cas9, em particular, tem sido aprimorada para aumentar a precisão e reduzir os efeitos off-target (modificações indesejadas em locais não alvo). Novas variantes de Cas9, como a Cas9 de alta fidelidade (HF1) e a Cas9 com alta precisão (eSpCas9), foram desenvolvidas para reduzir os cortes off-target (Zhang *et al.*, 2015). Outra inovação importante é o desenvolvimento de sistemas de edição de base, que permitem a edição direta de pares de bases de DNA sem a necessidade de induzir quebras de fita dupla. Esses sistemas utilizam enzimas modificadas para converter diretamente um nucleotídeo em outro, permitindo correções precisas de mutações pontuais (Wang, 2019).

Apesar desses avanços, ainda existem desafios técnicos significativos na edição genética. A especificidade e a eficiência da edição são questões críticas. Efeitos off-target podem levar a mutações indesejadas que podem ter

consequências imprevisíveis. Além disso, a entrega eficiente dos componentes de edição genética às células alvo é um desafio, especialmente em organismos multicelulares complexos como os humanos.

Questões éticas também surgem com a capacidade de editar genomas. A edição de células germinativas humanas, que pode resultar em mudanças hereditárias, levanta preocupações sobre a segurança, a equidade e as implicações sociais e éticas dessas modificações (Baltimore *et al.*, 2015).

### 2.3 APLICAÇÕES CLÍNICAS E ESPACIAIS DA EDIÇÃO GENÉTICA

O câncer é uma doença complexa caracterizada pelo crescimento descontrolado de células anormais e está se tornando cada vez mais frequente na população global. As terapias convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, embora eficazes em muitos casos, frequentemente causam efeitos colaterais significativos que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes e até mesmo tornar o tratamento um fator de risco adicional. A edição genética, especialmente a tecnologia CRISPR-Cas9, surge como uma esperança para intervenções mais precisas e direcionadas no tratamento de câncer, oferecendo não apenas maior eficácia, mas também uma redução dos efeitos colaterais (Sánchez-Rivera e Jacks, 2015).

Uma das abordagens mais promissoras em desenvolvimento envolve a utilização da edição genética para identificar e modificar genes específicos que contribuem para o crescimento e a sobrevivência das células cancerosas. Por exemplo, genes que regulam a apoptose, como o TP53, frequentemente mutado em diversos tipos de câncer, podem ser alvo de terapias de edição genética para restaurar sua função normal e induzir a morte das células tumorais. Estudos têm demonstrado que a correção de mutações em TP53 por CRISPR-Cas9 pode levar à redução do crescimento tumoral em modelos pré-clínicos (Chen *et al.*, 2017). Esta abordagem não só visa a erradicação do câncer, mas também busca melhorar a resposta ao tratamento e reduzir as chances de recidiva, proporcionando aos pacientes uma nova perspectiva de cura e qualidade de vida.

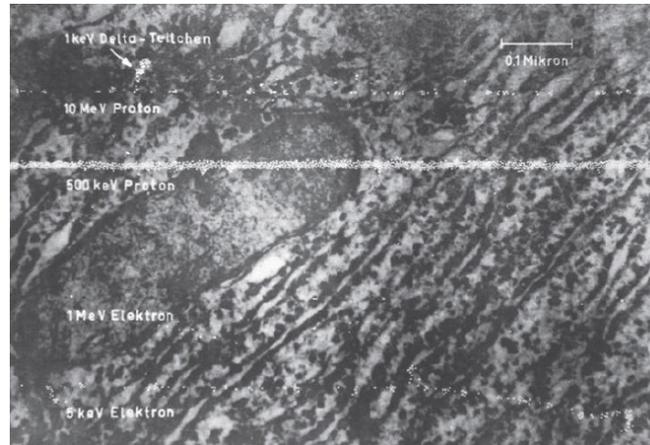
Outra estratégia apresenta a modificação das células do sistema imunológico para aumentar sua capacidade de reconhecer e destruir células cancerosas. A terapia com células CAR-T (células T receptoras de antígenos quiméricos) é um

exemplo notável dessa abordagem. Células T do paciente são geneticamente modificadas para expressar receptores específicos que direcionam a destruição de células tumorais (June e Sadelain, 2018). A edição genética com CRISPR-Cas9 pode ser utilizada para melhorar a eficácia das células CAR-T, por exemplo, ao eliminar genes que inibem a resposta imune ou ao inserir genes que aumentam a persistência e a atividade das células modificadas. Isso não apenas amplia as possibilidades terapêuticas, mas também oferece uma esperança real para pacientes com cânceres refratários aos tratamentos convencionais (June e Sadelain, 2018).

Em tratamentos de radioterapia, a capacidade de proteger os tecidos normais ao redor do tumor é crucial para minimizar os efeitos colaterais e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estudos têm investigado a utilização de CRISPR-Cas9 para modificar genes associados à resposta ao dano de DNA e à apoptose em células normais, com o objetivo de aumentar sua resistência à radiação. Por exemplo, a edição de genes envolvidos na reparação do DNA, como o gene ATM, pode potencialmente aumentar a resistência das células normais à radioterapia, reduzindo os danos colaterais. Isso é particularmente relevante para pacientes submetidos a radioterapia, pois a redução dos efeitos colaterais pode melhorar significativamente sua qualidade de vida durante e após o tratamento (Pannunzio *et al.*, 2018).

No contexto espacial, a radiação HZE (High-Z and Energy Nuclei), por sua alta transferência de energia linear (LET), é mais eficaz em produzir danos complexos ao DNA em comparação com a radiação de LET baixo, como os raios X e  $\gamma$ . Esses danos incluem quebras de dupla fita no DNA, que são mais difíceis de reparar corretamente. A complexidade dos danos genéticos gerados pela radiação HZE é evidenciada pela formação de lesões agrupadas, onde múltiplos tipos de dano ao DNA ocorrem em proximidade física, o que dificulta o processo de reparo. Em experimentos com íons pesados, observa-se uma maior taxa de reordenamentos cromossômicos complexos, que envolvem múltiplos cromossomos e pontos de quebra. Esses danos, embora geralmente fatais para as células, aumentam o risco de carcinogênese se a célula sobreviver e proliferar (Montesinos *et al.*, 2021).

**Figura 3** - Curvas de sobrevivência de células humanas expostas a diferentes radiações com aumento da Transferência Linear de Energia (LET).



**Fonte** - Adaptado de Hall e Giaccia, 2012.

Um ponto crítico abordado por Durante e Cucinotta (2008) é o papel dos mecanismos de reparo do DNA, como a junção de extremidades não homólogas (NHEJ) e a recombinação homóloga (HR), que são ativados em resposta às quebras de dupla fita. Diferenças significativas na dinâmica de recrutamento dessas proteínas de reparo foram observadas entre a radiação HZE e os raios X, com a radiação HZE resultando em focos de reparo maiores e mais persistentes. Esses achados sugerem que os danos causados pela radiação HZE podem não apenas ser mais difíceis de reparar, mas também resultar em mutações genéticas mais graves, aumentando a probabilidade de formação de tumores.

Além do impacto direto na integridade do DNA, a exposição à radiação HZE também pode induzir instabilidade genômica e remodelação da matriz extracelular, processos que estão associados ao início e progressão do câncer. A radiação HZE pode causar efeitos biológicos não-alvo, como a liberação de sinais inflamatórios persistentes, que podem promover o crescimento tumoral mesmo em células que não foram diretamente atingidas pela radiação. Esses efeitos de longo prazo complicam ainda mais a projeção de riscos à saúde para astronautas em missões prolongadas no espaço (Durante e Cucinotta, 2008).

Outro aspecto relevante é a dificuldade em extrapolar os dados de radiação terrestre para as condições do espaço. A radiação cósmica galáctica (GCR), composta por prótons e núcleos pesados, interage com os materiais de blindagem e com os tecidos biológicos de maneiras que diferem substancialmente da radiação

terrestre. Modelos de risco de câncer baseados em sobreviventes da bomba atômica ou em pacientes expostos à radiação terapêutica podem subestimar os efeitos da radiação espacial, dada a natureza qualitativa e quantitativa distinta dos danos causados por íons pesados. Enfatizando a necessidade de mais estudos com radiação HZE para desenvolver melhores estimativas de risco e estratégias de mitigação (Montesinos *et al.*, 2021).

Avanços recentes no campo da edição genética têm explorado amplamente a modificação de genes relacionados à resposta ao estresse oxidativo e à reparação do DNA, com o objetivo de aumentar a resistência das células à radiação cósmica, um dos maiores desafios para missões espaciais de longa duração. Entre os genes mais investigados estão SOD2 (superóxido dismutase 2) e TP53, ambos com funções críticas na defesa celular contra o estresse oxidativo e no controle da estabilidade genômica. Estudos, como o Durante e Cucinotta (2008), sugere que a manipulação desses genes pode melhorar a resistência das células à radiação ionizante de alta energia, como os íons HZE (High-Z and Energy Nuclei), que são predominantes no espaço profundo e capazes de causar danos complexos ao DNA, incluindo quebras de dupla fita. Ao modificar SOD2, que ajuda a neutralizar espécies reativas de oxigênio (ERO), e TP53, que regula a apoptose e os mecanismos de reparo do DNA, pode-se diminuir os danos celulares e a consequente morte celular induzidos pela radiação cósmica (Durante e Cucinotta, 2008).

Um avanço significativo foi o desenvolvimento de modelos animais geneticamente modificados que expressam genes de reparo de DNA mais eficientes. Durante e Cucinotta (2008) destacam experimentos com esses modelos, que demonstraram uma maior capacidade de reparo de danos causados pela radiação em células expostas a íons pesados. O gene ATM (ataxia-telangiectasia mutated) desempenha um papel crucial no reparo de quebras de dupla fita no DNA, ativando uma cascata de sinalização que regula o ciclo celular e a apoptose em resposta a danos. Mutações nesse gene aumentam a sensibilidade à radiação e o risco de câncer. A superexpressão de ATM em modelos animais têm demonstrado maior resistência celular à radiação, otimizando a capacidade de reparo de danos causados por radiação ionizante. Da mesma forma, o gene NBS1, que faz parte do complexo MRN (Mre11-Rad50-NBS1), é essencial para a detecção e reparo de quebras de dupla fita. A modificação genética de NBS1 em camundongos aumentou a eficiência do reparo do DNA após exposição à radiação de alta LET, promovendo

maior sobrevivência celular e diminuindo a instabilidade genômica (Hall e Giaccia, 2012).

Outra área de destaque envolve a modificação genética de células do sistema imunológico para aumentar sua resistência e função em ambientes de alta radiação. A terapia com células CAR-T geneticamente modificadas, que é amplamente utilizada no tratamento de câncer, também pode ser adaptada para aumentar a capacidade de eliminar células danificadas pela radiação. Estudos realizados por June e Sadelain (2018) demonstram que a edição genética dessas células T pode ser aprimorada para melhorar a resposta imune. Esses pesquisadores mostraram que o bloqueio de genes que suprimem a atividade imune, como os receptores inibitórios PD-1 e CTLA-4, pode resultar em uma resposta mais robusta e sustentada contra células anormais. Além disso, ao inserir modificações que aumentam a persistência e a resistência das células CAR-T, como a inclusão de genes antiapoptóticos ou que promovem a autossuficiência em citocinas essenciais, as células podem sobreviver por períodos mais longos e continuar a combater efetivamente células danificadas pela radiação.

Além de aplicações diretas em humanos, a edição genética tem sido explorada para aumentar a resistência de plantas e microorganismos à radiação, com implicações diretas para missões espaciais de longa duração e para a agricultura em áreas contaminadas na Terra. Miki e McHugh (2004) realizaram estudos com plantas geneticamente modificadas para expressar genes de reparo de DNA mais robustos, como as proteínas Ku70 e Lig4, envolvidas na junção de extremidades não homólogas (NHEJ), que é crucial para a reparação de quebras de dupla fita. Essas plantas demonstraram uma maior capacidade de sobrevivência e crescimento em ambientes com altos níveis de radiação. Tais avanços não só são promissores para a produção de alimentos em missões espaciais, mas também para a recuperação de áreas afetadas por desastres nucleares, como Chernobyl e Fukushima.

Em conjunto, essas pesquisas indicam que a edição genética tem um potencial extraordinário para aumentar a resistência à radiação em diferentes organismos, oferecendo uma solução viável para mitigar os riscos à saúde humana e assegurar a sustentabilidade das missões espaciais de longa duração. Além disso, os avanços na modificação de plantas e microorganismos fornecem ferramentas importantes para garantir a produção de alimentos em ambientes com altos níveis

de radiação, tanto em cenários espaciais quanto terrestres, demonstrando a ampla aplicabilidade dessas tecnologias.

#### 2.4 DESAFIOS TÉCNICOS NA IMPLEMENTAÇÃO DA EDIÇÃO GENÉTICA

A implementação da edição genética, particularmente no contexto de aumentar a radiorresistência, apresenta uma série de desafios técnicos que devem ser abordados para garantir a eficácia, segurança e viabilidade dessa tecnologia emergente. Esta seção discute detalhadamente os principais desafios relacionados à entrega de genes, manutenção da expressão gênica, segurança do paciente, monitoramento de efeitos adversos, regulamentação e supervisão das terapias gênicas, além de considerar os impactos potenciais na prática clínica e na pesquisa.

##### 2.4.1 EFICÁCIA NA ENTREGA DE GENES E MANUTENÇÃO DA EXPRESSÃO

Uma das maiores dificuldades na edição genética é a entrega eficiente dos componentes necessários para editar o genoma nas células-alvo. Esse processo é crucial para garantir que a modificação ocorra de forma precisa e eficiente, sem efeitos off-target (modificações não intencionais em regiões não-alvo do genoma) que possam resultar em mutações indesejadas. Existem várias abordagens para a entrega de genes, incluindo vetores virais, nanopartículas e métodos físicos, como eletroporação (Sayed *et al.*, 2022).

Os vetores virais, como os adenovírus e os lentivírus, são amplamente utilizados devido à sua alta eficiência de transdução. No entanto, a utilização desses vetores apresenta riscos, incluindo a inserção de genes em locais indesejados do genoma, o que pode causar mutagênese insercional e gerar efeitos adversos graves (Naldini, 2015). Alternativas aos vetores virais incluem nanopartículas lipídicas, que têm mostrado promessas na entrega de material genético com menor risco de imunogenicidade. No entanto, a eficácia dessas nanopartículas ainda é limitada em comparação com os vetores virais, especialmente em termos de transdução de células específicas em tecidos profundos. A barreira hematoencefálica, por exemplo, representa um obstáculo significativo para a entrega de genes ao sistema nervoso central (Sago *et al.*, 2018).

Uma vez que os genes são entregues, outro obstáculo crítico é a manutenção

da expressão gênica ao longo do tempo. A expressão transiente pode ser suficiente para algumas aplicações, mas para muitas terapias, como aquelas destinadas a aumentar a radiorresistência, é essencial garantir uma expressão estável e prolongada dos genes introduzidos (Lundstrom, 2018). A integração do transgene no genoma do hospedeiro é uma estratégia que pode garantir a expressão a longo prazo, mas aumenta o risco de efeitos off-target e de mutações que podem ter consequências imprevisíveis.

Além disso, a edição genética em células somáticas requer que os genes editados sejam ativos apenas nas células-alvo e que não interfiram com as funções de outras células. A especificidade celular é, portanto, um desafio significativo que requer o desenvolvimento de sistemas de entrega seletiva e o uso de promotores específicos de tecido para controlar a expressão gênica (Huang *et al.*, 2022).

#### 2.4.2 SEGURANÇA DO PACIENTE E MONITORAMENTO DE EFEITOS ADVERSOS

A segurança do paciente é uma prioridade fundamental em qualquer intervenção médica, e a edição genética não foge a essa regra. Para mitigar os riscos associados a essa tecnologia, é crucial desenvolver métodos que aumentem a precisão da modificação gênica e implementar técnicas de monitoramento capazes de detectar rapidamente quaisquer efeitos adversos. A tecnologia CRISPR-Cas9, amplamente utilizada na manipulação de genes, é reconhecida por sua eficiência e precisão. No entanto, estudos indicam que essa tecnologia ainda pode induzir efeitos off-target, embora em uma frequência menor em comparação com tecnologias anteriores, como ZFNs e TALENs (Zhang *et al.*, 2015). A introdução de variantes de alta fidelidade da Cas9, como a eSpCas9 e a SpCas9-HF1, representou um avanço significativo na redução desses efeitos (Slaymaker *et al.*, 2016). Ainda assim, a completa eliminação dos efeitos off-target não foi alcançada, o que mantém a segurança a longo prazo das modificações genéticas como uma preocupação central.

O monitoramento dos pacientes após a terapia genética é outro aspecto crucial para garantir a segurança. A edição genética, especialmente quando realizada em células somáticas, requer um acompanhamento rigoroso para identificar rapidamente quaisquer sinais de efeitos adversos. Este monitoramento deve incluir a vigilância de mutações indesejadas, inflamação, resposta imune ao

vetor ou ao produto do gene editado, além da avaliação contínua da eficácia terapêutica. Ferramentas como a análise de genoma em profundidade e biomarcadores de danos ao DNA são essenciais para esse tipo de monitoramento, ajudando a detectar alterações genéticas prejudiciais antes que elas se manifestem clinicamente. A utilização de modelos animais, como camundongos geneticamente modificados com mutações específicas em genes associados ao câncer, como o gene KRAS, tem sido fundamental para estudar a progressão tumoral e testar novas terapias. Esses modelos são indispensáveis para a identificação de novos alvos terapêuticos e para a avaliação da eficácia e segurança de tratamentos baseados em edição genética (Sánchez-Rivera e Jacks, 2015). A criação de modelos mais precisos permite que pesquisadores desenvolvam e testem terapias de forma mais eficiente e com maior relevância clínica, acelerando o processo de descoberta e implementação de novos tratamentos. Dessa forma, a integração de ferramentas avançadas de monitoramento e a utilização de modelos experimentais precisos são estratégias essenciais para assegurar que a edição genética seja aplicada de forma segura e eficaz na prática clínica.

#### 2.4.3 IMPACTOS POTENCIAIS NA PRÁTICA CLÍNICA E NA PESQUISA

A introdução da edição genética na prática clínica tem o potencial de revolucionar o tratamento de muitas doenças, oferecendo terapias personalizadas e mais eficazes. Isso requer não apenas um rigoroso processo de avaliação, mas também a colaboração entre cientistas, médicos, pacientes e reguladores para garantir que as novas terapias sejam acessíveis e seguras (Alhakamy; Curiel; Berkland, 2021).

Além disso, inserir a terapia gênica na prática clínica exige mudanças significativas na infraestrutura de saúde. Isso inclui a formação de profissionais de saúde em novas técnicas, o estabelecimento de laboratórios especializados em edição genética, e o desenvolvimento de protocolos para o manejo de efeitos adversos. A logística da produção e distribuição de terapias gênicas também é complexa, especialmente para tratamentos personalizados como as terapias CAR-T, que exigem a modificação das células do próprio paciente (June e Sadelain, 2018).

Na pesquisa, a edição genética está abrindo novas fronteiras, permitindo a criação de modelos animais mais precisos e o estudo de doenças humanas de uma

forma que antes era impossível. No entanto, também levanta questões éticas, especialmente quando se trata de experimentação em seres humanos ou de modificações hereditárias (Baltimore *et al.*, 2015).

O impacto da edição genética na pesquisa vai além do laboratório, influenciando o desenvolvimento de políticas públicas e regulatórias. À medida que as tecnologias de edição genética se tornam mais amplamente disponíveis, é provável que surjam novas questões relacionadas à sua regulamentação, acesso e uso ético (Jasanoff *et al.*, 2015). A comunidade científica tem a responsabilidade de liderar essas discussões e garantir que a edição genética seja usada de forma responsável e em benefício da sociedade.

## 2.5 IMPLICAÇÕES ÉTICAS DA EDIÇÃO GENÉTICA NA RADIORRESISTÊNCIA

A possibilidade de modificar o genoma humano para conferir maior resistência à radiação, seja para tratamentos oncológicos ou para proteção em ambientes espaciais, oferece promessas extraordinárias, mas também levanta questões éticas significativas que devem ser rigorosamente abordadas. Um dos principais desafios é a regulamentação e supervisão dessas terapias gênicas. A rápida evolução das tecnologias de edição genética tem desafiado as agências reguladoras, que precisam equilibrar a promoção da inovação com a proteção do público contra potenciais riscos (Nohama *et al.*, 2023). Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) é responsável por regular o manejo genômico, avaliando a segurança e a eficácia dessas intervenções antes de sua aprovação para uso clínico. A aprovação de terapias gênicas, como aquelas baseadas em células CAR-T, exemplifica como a FDA está lidando com essas novas tecnologias. No entanto, a edição genética de células germinativas, que poderia resultar em mudanças hereditárias, ainda enfrenta muitas restrições devido a preocupações éticas e de segurança (Azevedo *et al.*, 2023).

Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desempenha um papel semelhante, mas as diferenças nas regulamentações entre os países membros podem complicar o desenvolvimento e a comercialização dessas terapias (De Wert e Mummery, 2003). A harmonização das regulamentações em diferentes jurisdições continua sendo um desafio, especialmente à medida que as terapias gênicas se tornam mais comuns. Para maximizar os benefícios e minimizar os

riscos, é essencial propor diretrizes éticas que orientem a aplicação responsável dessas tecnologias, garantindo que sejam seguras, eficazes e acessíveis (Nuffield Council on Bioethics, 2018).

Os princípios éticos fundamentais que orientam a discussão incluem a beneficência, a não maleficência, a autonomia e a justiça. O princípio da beneficência exige que as intervenções genéticas tragam benefícios claros para os indivíduos e para a sociedade. No contexto da radiorresistência, isso significa garantir que as modificações genéticas realmente aumentem a resistência à radiação sem introduzir riscos adicionais. A não maleficência impõe a obrigação de evitar causar danos, especialmente considerando a natureza permanente das modificações genéticas e os riscos potenciais de efeitos off-target e mutações indesejadas. Para mitigar esses riscos, é crucial estabelecer uma estrutura robusta para monitorar os pacientes a longo prazo, incluindo a criação de registros de pacientes e o desenvolvimento de diretrizes para o manejo de efeitos adversos que possam surgir anos ou até décadas após a terapia inicial (High e Roncarolo, 2019).

A autonomia é outro princípio fundamental, particularmente no que diz respeito ao consentimento informado. A edição genética deve ser realizada com o consentimento plenamente informado dos pacientes, que devem compreender os riscos, benefícios e incertezas associados ao procedimento. O Nuffield Council on Bioethics (2018) enfatiza a importância de garantir que os indivíduos tenham o direito de tomar decisões informadas sobre a participação em terapias genéticas, sem coerção ou pressão. Além disso, a privacidade genética é uma preocupação crescente, tornando obrigatória a proteção desses dados contra usos não autorizados e a comunicação transparente sobre como os dados genéticos serão utilizados e armazenados.

A equidade no acesso aos cuidados de saúde também é uma preocupação ética central na discussão sobre a edição genética. Essa tecnologia, devido ao seu custo elevado e à complexidade de sua aplicação, pode exacerbar as desigualdades existentes, criando uma divisão entre aqueles que têm acesso a tratamentos genéticos avançados e aqueles que não têm. Isso levanta questões sobre a justiça distributiva e a necessidade de garantir que os benefícios da modificação genética sejam compartilhados de maneira equitativa. Formuladores de políticas e profissionais de saúde devem desenvolver estratégias para assegurar que todos os indivíduos, independentemente de sua situação econômica ou social, tenham

acesso justo às terapias genéticas (Baltimore *et al.*, 2015).

As consequências não intencionais da edição genética também representam uma área significativa de preocupação ética. Embora a edição genética para aumentar a radiorresistência seja uma solução promissora, existem riscos potenciais que podem não ser completamente compreendidos até que a tecnologia seja amplamente utilizada. Esses riscos incluem a possibilidade de mutações genéticas que possam causar doenças ou outras condições indesejadas, bem como impactos ecológicos se as modificações genéticas forem transferidas para outras espécies ou se propagarem de maneiras imprevisíveis. A história da biotecnologia está repleta de exemplos de inovações que, apesar de terem sido introduzidas com boas intenções, resultaram em consequências inesperadas. Exemplos incluem o uso do milho Bt, que gerou preocupações sobre a resistência das pragas; a Revolução Verde, que, embora aumentasse a produtividade agrícola, levou à degradação do solo; e o caso do DDT (Dicloro-Difenil-Tricloroetano), inicialmente desenvolvido como um inseticida, mas que ocasionou sérios impactos ambientais e de saúde (Sudharshan *et al.*, 2012).

Portanto, para maximizar os benefícios da edição genética e minimizar os riscos, é essencial desenvolver estratégias robustas que incluam a pesquisa ética, o monitoramento rigoroso e a regulamentação eficaz. Pesquisadores e profissionais de saúde têm a responsabilidade de conduzir estudos com a mais alta integridade científica e de garantir que as intervenções genéticas sejam realizadas de maneira ética. Isso inclui a realização de ensaios clínicos bem desenhados, o monitoramento contínuo dos efeitos a longo prazo das intervenções genéticas e a disposição de corrigir qualquer problema que possa surgir. Formuladores de políticas desempenham um papel crucial na criação de marcos regulatórios que garantam a segurança e a equidade no uso da edição genética, estabelecendo diretrizes claras para a aplicação dessas tecnologias (NOHAMA *et al.*, 2023). A sociedade como um todo deve estar envolvida na deliberação sobre como essa tecnologia deve ser utilizada e regulamentada. A transparência e a inclusão são essenciais para garantir que as decisões sobre a edição genética reflitam os valores e prioridades da sociedade em geral, assegurando que as vozes de todos os setores sejam ouvidas na formulação de políticas relacionadas à manipulação genética. Assim, as diretrizes éticas propostas devem focar não apenas na segurança e eficácia das terapias, mas também na promoção da justiça social, garantindo que os benefícios da edição

genética sejam amplamente acessíveis e que os riscos sejam geridos de forma responsável (Jasanoff *et al.*, 2015).

### 3 JUSTIFICATIVA

Este estudo visa analisar os avanços e desafios da edição genética aplicada à radiorresistência, considerando suas implicações éticas e perspectivas futuras frente às consequências da exposição à radiação. Essa análise é fundamental para compreender como a edição genética pode afetar a resistência celular e para estabelecer diretrizes que assegurem a aplicação responsável dessa tecnologia. Além de enriquecer o conhecimento científico, este trabalho busca revisar os estudos que promovem o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras, trazendo à discussão aqueles que, em algum momento, estiveram expostos a doses significativas de radiação, com potencial para causar danos ao organismo. Ao incentivar debates sobre ética, segurança e equidade no acesso a inovações em medicina genômica, a pesquisa procura reforçar o apelo para que os benefícios da edição genética sejam acessíveis a todas as populações, contribuindo assim para um futuro mais justo e saudável.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar as implicações éticas, os desafios técnicos e as perspectivas futuras da edição genética no contexto da radiorresistência, com o intuito de contribuir para uma compreensão abrangente e informada das complexidades envolvidas nessa interseção entre genética e radioterapia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura científica sobre edição genética e radiorresistência, destacando avanços e lacunas de conhecimento.
- Avaliar as implicações éticas da edição genética na radiorresistência, abordando questões como consentimento, equidade e consequências não intencionais.
- Investigar os desafios técnicos da implementação da edição genética para melhorar a radiorresistência, incluindo eficácia na entrega de genes e segurança do paciente.
- Analisar as perspectivas futuras da edição genética na radioncologia, considerando avanços tecnológicos e impacto na prática clínica.
- Propor diretrizes éticas para orientar a aplicação responsável da edição genética na radiorresistência, visando maximizar benefícios e minimizar riscos.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

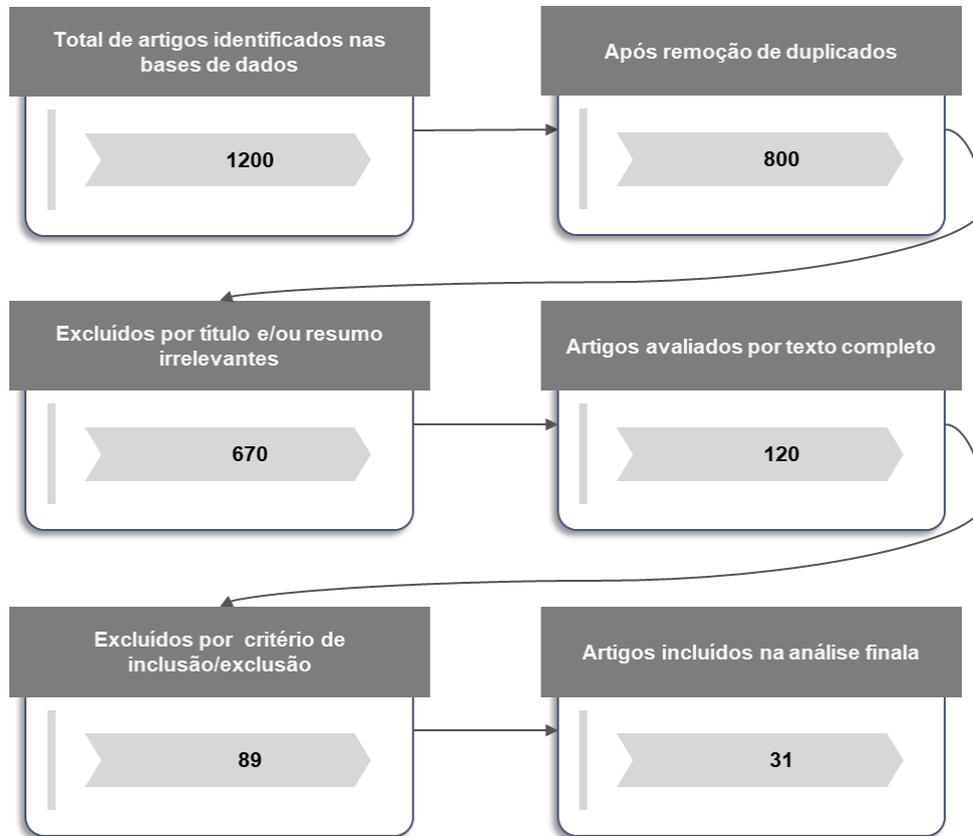
Este estudo utiliza a abordagem de Revisão Integrativa, uma metodologia que permite a combinação de dados da literatura empírica e teórica, oferecendo uma visão abrangente e detalhada sobre a produção científica em um campo específico. A Revisão Integrativa é particularmente valiosa por sua capacidade de incluir estudos com diferentes desenhos metodológicos, como ensaios clínicos, estudos observacionais, revisões sistemáticas e artigos teóricos, proporcionando uma síntese abrangente das evidências disponíveis (Whittemore e Knafl, 2005).

A escolha pela Revisão Integrativa se justifica pela necessidade de compreender a complexidade das interações entre edição genética e radiorresistência, considerando não apenas os avanços técnicos e científicos, mas também as implicações éticas, os desafios regulatórios e as perspectivas futuras. Este tipo de revisão permite identificar lacunas de conhecimento, estabelecer conexões entre diferentes áreas de pesquisa e fornecer recomendações informadas para a prática clínica e a formulação de políticas (Whittemore e Knafl, 2005).

### 5.2 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

A coleta de dados para este estudo foi realizada em quatro bases de dados principais: PubMed, Scopus, Google Acadêmico e SciELO, selecionadas por sua ampla abrangência e relevância na área da saúde e biotecnologia, garantindo acesso a uma diversidade de estudos pertinentes. Inicialmente, a revisão bibliográfica priorizou artigos publicados entre 2010 e 2024, visando capturar avanços recentes na temática. No entanto, devido à escassez de relatos específicos sobre edição genética aplicada à radiorresistência, expandiu-se a busca para incluir estudos anteriores a 2010, sempre que relevantes para o contexto discutido.

**Quadro 1** - Fluxograma de seleção de artigos, com números de inclusão e exclusão em cada etapa do processo.



**Fonte:** Autoria própria.

A dificuldade em localizar publicações diretamente relacionadas ao tema reforçou a necessidade de incluir trabalhos mais antigos e análises prévias que elucidassem os conceitos fundamentais. A estratégia de busca utilizou palavras-chave específicas, como “Genoma”, “Radioterapia”, “Bioética”, “Terapia Gênica” e “Radioncologia”, combinadas com operadores booleanos (AND, OR, NOT) para aumentar a especificidade e abrangência dos resultados. Além disso, aplicaram-se filtros temporais e de idioma, restringindo a busca a publicações em inglês e português, garantindo maior relevância e aplicabilidade à pesquisa.

**Tabela 1** - Estratégia de busca utilizando palavras chaves e operadores lógicos.

Termos de busca em português	Termos de busca em inglês
(Genoma OR Radioterapia) AND (Bioética OR Terapia Gênica)	(Genome OR Radiotherapy) AND (Bioethics OR Gene Therapy)
(Terapia Gênica OR Radioncologia) AND (Edição Genética OR Radioresistência)	(Gene Therapy OR Radioncology) AND (Genetic Editing OR Radioresistance)
(Edição Genética OR Radioresistência) AND (CRISPR-Cas9 OR Ética)	(Genetic Editing OR Radioresistance) AND (CRISPR-Cas9 OR Ethics)
(Radioterapia OR Radioresistência) AND (Genoma Humano OR Terapia Gênica)	(Radiotherapy OR Radioresistance) AND (Human Genome OR Gene Therapy)
(Edição Genética OR CRISPR-Cas9) AND (Radioncologia OR Ética)	(Genetic Editing OR CRISPR-Cas9) AND (Radioncology OR Ethics)

**Fonte:** Autoria própria.

Este formato utiliza o operador "OR" para criar alternativas dentro de cada grupo de termos, e o operador "AND" para conectar diferentes grupos de conceitos, aumentando a especificidade da busca.

**Tabela 2** - Critérios específicos de inclusão de exclusão.

Critérios de Inclusão	Critérios de Exclusão
1) Investigações sobre a aplicação da edição genética para aumentar a radiorresistência	1) Estudos não disponíveis integralmente
2) Discussões sobre as implicações éticas	2) Artigos duplicados
3) Artigos que abordam desafios técnicos e práticos	3) Relatos de caso e Revisões narrativas
4) Pesquisas sobre perspectivas futuras e avanços tecnológicos	4) Editoriais sem dados empíricos ou que não mencionam Edição Genética ou Radiorresistência

**Fonte:** Autoria própria

Esse quadro organiza os critérios de forma clara, facilitando a análise e seleção dos artigos.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa apresentam um panorama abrangente sobre o estado atual da edição genética voltada para o aumento da radiorresistência, destacando tanto seus avanços quanto os desafios e implicações éticas associadas. A análise dos estudos revisados permite uma compreensão detalhada dos aspectos técnicos e éticos dessa tecnologia emergente, enfatizando a relevância de um desenvolvimento cauteloso e orientado para as necessidades científicas e sociais.

### 6.1 AVANÇOS NA EDIÇÃO GENÉTICA PARA AUMENTAR A RADIORRESISTÊNCIA

A edição genética, especialmente através da tecnologia CRISPR-Cas9, trouxe inovações significativas ao campo da biomedicina, com particular impacto na modificação de vias críticas de reparo de DNA, como NHEJ e HR. Esses mecanismos são essenciais para reparar quebras de fita dupla no DNA, um dos principais danos causados pela radiação ionizante (Doudna e Charpentier, 2014). Pesquisas como a de Durante e Cucinotta (2008) evidenciam a necessidade de discussões sobre como a edição genética pode aumentar a capacidade das células de suportar a radiação, melhorando a resistência das células.

Moreno-Villanueva *et al.* (2017), Velegzhaninov *et al.* (2018), Montesinos *et al.* (2021) e Chen *et al.*, (2017) demonstram em suas pesquisas que genes como ATM, NBS1, SOD2 e p53, têm importante papel no reparo celular em contextos de exposição à radiação, refletindo na possibilidade de potencializar essa ação através da modificação genética, para proteger células humanas contra os efeitos deletérios da radiação de alta LET. Isso é especialmente importante no contexto de exposição à radiação espacial, como ocorre em missões de longa duração, e também em pacientes submetidos a tratamentos radioterápicos intensivos, que se beneficiariam de uma maior radiorresistência das células normais, minimizando os danos colaterais.

**Tabela 3:** Vias de reparo relevantes para edição genética, com o objetivo de potencializar a radiorresistência.

Gene Modificado	Função	Efeito da Modificação	Autor/Ano
ATM	Reparo de quebras de dupla fita no DNA	Aumento da resistência à radiação e redução do risco de carcinogênese	Durante e Cucinotta (2008); Montesinos <i>et al.</i> (2021)
NBS1	Parte do complexo MRN, essencial para reparo de DNA	Melhora na eficiência de reparo de DNA após exposição à radiação de alta LET	Durante e Cucinotta (2008); Montesinos <i>et al.</i> (2021)
SOD2	Defesa contra estresse oxidativo	Redução de danos celulares e aumento da sobrevivência celular	Durante e Cucinotta (2008)
TP53	Regulação do ciclo celular e reparo de DNA	Aumento da apoptose em células com danos irreparáveis e proteção contra mutações	Moreno-Villanueva <i>et al.</i> (2017); Velegzhaninov <i>et al.</i> (2018); Chen <i>et al.</i> , (2017)

**Fonte:** Autoria própria

As descobertas sugerem que essas modificações genéticas podem abrir novas frentes para intervenções terapêuticas, não apenas na oncologia, mas também na proteção de astronautas e trabalhadores em ambientes com altos níveis de radiação, como a indústria nuclear. Essa aplicação tem implicações práticas diretas na medicina personalizada, permitindo terapias mais eficazes e seguras. A relevância dessas descobertas para a sociedade é inegável, especialmente considerando os crescentes desafios relacionados à exploração espacial e ao aumento da demanda por tratamentos radioterápicos mais precisos e menos invasivos (Durante e Cucinotta, 2008).

A tecnologia CRISPR-Cas9 se consolidou como a ferramenta mais eficiente e versátil no campo da edição genética, revolucionando as possibilidades de manipulação genômica com precisão. Contudo, a natureza complexa das vias de reparo do DNA e a interação com a radiação HZE (High-Z and Energy Nuclei) ainda exigem investigações mais aprofundadas. Embora o aumento da radiorresistência tenha sido observado em modelos experimentais, a transposição desses avanços para a clínica humana deve ser feita com cautela, dado o potencial de efeitos off-target e as limitações ainda existentes na entrega dos componentes de edição (Montesinos *et al.*, 2021).

## 6.2 DESAFIOS TÉCNICOS NA IMPLEMENTAÇÃO

Apesar do grande potencial da edição genética para aumentar a radiorresistência, a implementação prática dessa tecnologia ainda enfrenta barreiras técnicas significativas. Um dos principais desafios reside na entrega eficiente dos componentes de edição genética às células-alvo. Métodos como o uso de vetores virais e nanopartículas têm sido amplamente explorados, mas apresentam limitações que precisam ser superadas. Vetores virais, embora eficientes, trazem riscos como a mutagênese insercional, onde a inserção inadvertida de genes em locais inadequados do genoma pode gerar mutações indesejadas, com potenciais efeitos carcinogênicos. Já o uso de nanopartículas, embora menos imunogênico, ainda enfrenta dificuldades em atingir tecidos mais profundos, como o sistema nervoso central, e carece de uma taxa de transdução adequada em comparação com os vetores virais (Lundstrom, 2018).

Ademais, a manutenção da expressão gênica prolongada após a modificação é outro ponto crítico. Para que a edição genética seja efetiva em um contexto clínico, é necessário que os genes editados permaneçam ativos nas células-alvo por períodos longos, evitando assim que o efeito terapêutico seja apenas temporário. A integração estável de genes editados ao genoma é uma solução potencial, mas traz o risco de mutações indesejadas, o que pode comprometer a segurança dos pacientes a longo prazo (Savić e Schwank, 2016).

**Tabela 4:** Principais desafios técnicos na implementação da edição genética para aumentar a radiorresistência.

Desafio Técnico	Descrição	Autor/Ano
Entrega de Genes	Dificuldade em entregar vetores de forma eficaz e específica, especialmente em tecidos profundos	Naldini (2015)
Expressão Gênica Sustentada	Garantia de que os genes editados permaneçam ativos ao longo do tempo sem efeitos adversos	Lundstrom (2018)
Efeitos Off-target	Risco de modificações indesejadas no genoma, levando a mutações prejudiciais	Zhang <i>et al.</i> (2015)

**Fonte:** Autoria própria

O avanço da tecnologia de entrega de genes será fundamental para superar essas barreiras. O desenvolvimento de vetores de entrega mais específicos e seguros, capazes de transduzir tecidos complexos sem efeitos colaterais graves,

deve ser uma prioridade na pesquisa. Além disso, a combinação de abordagens, como o uso de novos sistemas CRISPR com vetores mais precisos e promotores de expressão tecidual específica, pode abrir novas perspectivas para aumentar a segurança e a eficácia das terapias de edição genética (Baltimore *et al.*, 2015).

### 6.3 IMPLICAÇÕES ÉTICAS

As implicações éticas da edição genética para aumentar a radiorresistência são profundas e multifacetadas. A regulamentação dessa tecnologia emergente precisa ser cuidadosamente planejada, de modo a equilibrar a promoção da inovação com a proteção da sociedade contra potenciais riscos. Um dos maiores desafios éticos está na equidade de acesso a essas terapias. A edição genética, devido ao seu alto custo e complexidade, corre o risco de acentuar desigualdades já existentes no acesso à saúde, criando um cenário onde apenas uma parcela privilegiada da população teria acesso a esses tratamentos avançados. Isso gera preocupações sobre justiça social e o impacto que tais tecnologias podem ter na ampliação das disparidades de saúde global (Nuffield Council on Bioethics, 2018).

Além disso, o consentimento informado é uma preocupação central, uma vez que as modificações genéticas são, em muitos casos, irreversíveis e podem trazer consequências a longo prazo que ainda não são totalmente compreendidas. O respeito à autonomia dos pacientes e o fornecimento de informações claras e detalhadas sobre os riscos e benefícios das intervenções são fundamentais para que decisões sejam tomadas de forma ética e responsável (High e Roncarolo, 2019).

**Tabela 5:** Questões éticas na edição genética para aumento da radiorresistência.

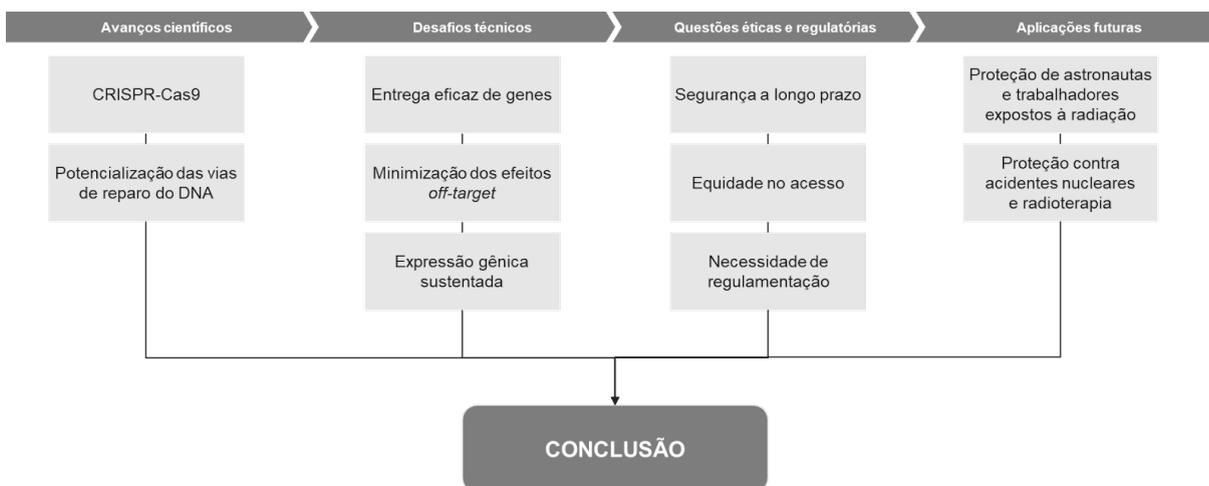
Questão Ética	Descrição	Recomendação	Referência
Regulamentação e supervisão	Desafios na harmonização de regulamentos em diferentes países	Desenvolvimento de diretrizes globais e criação de comitês internacionais de ética para supervisão contínua.	Nuffield Council on Bioethics, 2018
Equidade no acesso	Risco de desigualdade no acesso a terapias avançadas devido ao alto custo	Políticas para garantir acesso equitativo e subsídios governamentais para populações vulneráveis.	Azevedo <i>et al.</i> , 2023
Consequências não Intencionais	Possibilidade de efeitos ecológicos e mutações prejudiciais	Monitoramento a longo prazo, avaliações de risco contínuas e regulamentação rígida para evitar impactos.	Baltimore <i>et al.</i> , 2015

**Fonte:** Autoria própria

A sociedade como um todo precisa estar envolvida nas discussões sobre os rumos da edição genética. O debate público é essencial para garantir que as decisões sobre o uso dessas tecnologias sejam tomadas de forma democrática e inclusiva. Também é necessário que governos e organismos internacionais estabeleçam diretrizes claras para regulamentar o uso da edição genética, assegurando que seu desenvolvimento e aplicação sejam feitos de forma ética e transparente. A ciência deve avançar em consonância com os valores sociais, e a participação de diferentes setores da sociedade, incluindo comunidades científicas, pacientes e legisladores, é fundamental para garantir um futuro onde os benefícios da edição genética sejam compartilhados de maneira justa e responsável.

## 7 CONCLUSÃO

**Quadro 2 - Fluxograma de Perspectivas e Conexões**



**Fonte:** Autoria própria.

Com base nos estudos analisados, observa-se que a edição genética, especialmente com a tecnologia CRISPR-Cas9, surge como uma abordagem promissora para o aumento da radiorresistência, tanto no contexto da radioterapia quanto em ambientes de exposição à radiação cósmica, como missões espaciais. Embora os resultados obtidos em estudos pré-clínicos e experimentais demonstrem avanços importantes na modificação de genes relacionados ao reparo do DNA e à proteção celular, a transposição desses achados para a prática clínica ainda enfrenta barreiras significativas.

Os desafios incluem a eficiência na entrega dos componentes de edição genética, a manutenção da expressão gênica a longo prazo e a minimização de efeitos *off-target*, que podem resultar em mutações indesejadas. Além disso, é crucial que questões éticas sejam abordadas com rigor, principalmente no que diz respeito à segurança, equidade no acesso e às consequências não intencionais das modificações genéticas, tanto em humanos quanto no ambiente.

Dada a crescente importância da radiorresistência, especialmente em tratamentos oncológicos, é fundamental que pesquisas futuras continuem a explorar as possibilidades oferecidas pela edição genética. Estudos mais robustos e ensaios clínicos bem desenhados são necessários para avaliar a segurança, eficácia e viabilidade dessas intervenções em contextos reais. Ao mesmo tempo, a formulação

de diretrizes éticas claras é essencial para assegurar o uso responsável e seguro dessas tecnologias.

Assim, a edição genética aplicada à radiorresistência é um campo que promete revolucionar a prática clínica e a exploração espacial, mas que ainda exige uma abordagem cautelosa e multidisciplinar para garantir que seus benefícios superem os riscos, tanto para os pacientes quanto para a sociedade como um todo.

## REFERÊNCIAS

ALHAKAMY, Nabil A.; CURIEL, David T.; BERKLAND, Cory J. The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application. **Drug discovery today**, v. 26, n. 7, p. 1602-1619, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.03.021>>. Acesso em: 29 ago. 2024.

AZEVEDO, Karla Jullianne Pinto Leite Ramalho et al. AVANÇOS NA TERAPIA GENÉTICA PARA DOENÇAS GENÉTICAS RARAS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 1484-1490, 2023. Disponível em: <[DOI:10.51891/rease.v9i8.10989](https://doi.org/10.51891/rease.v9i8.10989)>. Acesso em: 20 ago. 2024.

BALTIMORE, David et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. **Science**, v. 348, n. 6230, p. 36-38, 2015. Disponível em: <[doi: 10.1126/science.aab1028](https://doi.org/10.1126/science.aab1028)>. Acesso em: 22, jul. 2024.

WERT, Guido de; MUMMERY, Christine. Human embryonic stem cells: research, ethics and policy. **Human reproduction**, v. 18, n. 4, p. 672-682, 2003. Disponível em: <[doi:10.1093/humrep/deg143](https://doi.org/10.1093/humrep/deg143)>. Acesso em: 06, ago. 2024.

DOUDNA, Jennifer A.; CHARPENTIER, Emmanuelle. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. **Science**, v. 346, n. 6213, p. 1258096, 2014. Disponível em: <[DOI:10.1126/science.1258096](https://doi.org/10.1126/science.1258096)>. Acesso em: 19, jul. 2024.

DURANTE, Marco; CUCINOTTA, Francis A. Heavy ion carcinogenesis and human space exploration. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 6, p. 465-472, 2008. Disponível em: <[DOI:10.1038/nrc2391](https://doi.org/10.1038/nrc2391)>. Acesso em: 15, jul. 2024

FORNALSKI, Krzysztof W. Radioadaptation and radioresistance during deep space travels. **Journal of Space Safety Engineering**, v. 9, n. 3, p. 385-389, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jsse.2022.04.001>>. Acesso em: 20 jul. 2024.

HALL, Eric J.; GIACCIA, Amato. J and et. al. **Radiobiology for the Radiologist**. ón. 2012.

HENDERSON, Hope. From Battlefields to Cancer Wards: CRISPR to Combat Radiation Sickness. **Innovative Genomics Institute**, 2019. Disponível em: <<https://innovativegenomics.org/news/crispr-to-combat-radiation/>>. Acesso em: 15 mai. 2024.

HIGH KA, Roncagrolo M. Gene Therapy. **N Engl J Med**, 2019. Disponível em: <[doi/10.1056/NEJMra1706910](https://doi.org/10.1056/NEJMra1706910)>. Acesso em: 22, ago. 2024.

HUANG, Xiaoqiang et al. Recent advances in improving gene-editing specificity through CRISPR–Cas9 nuclease engineering. **Cells**, v. 11, n. 14, p. 2186, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cells11142186>>. Acesso em: 16 jul. 2024.

JASANOFF, Sheila; HURLBUT, J. Benjamin; SAHA, Krishanu. CRISPR democracy:

Gene editing and the need for inclusive deliberation. **Issues in Science and Technology**, v. 32, n. 1, p. 25-32, 2015. Disponível em: <<https://issues.org/crispr-democracy-gene-editing-inclusive-deliberation/>>. Acesso em: 10, jul. 2024.

JOINER, M. C. Induced radioresistance: an overview and historical perspective. **International Journal of Radiation Biology**, v. 65, n. 1, p. 79-84, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/09553009414550111>>. Acesso em: 10, jul. 2024.

JUNE, Carl H.; SADELAIN, Michel. Chimeric antigen receptor therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 1, p. 64-73, 2018. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1706169>>. Acesso em: 07 jul. 2024

KUMMARI, Divya et al. An update and perspectives on the use of promoters in plant genetic engineering. **Journal of biosciences**, v. 45, p. 1-24, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12038-020-00087-6>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

LUNDSTROM, Kenneth. Viral vectors in gene therapy. **Diseases**, v. 6, n. 2, p. 42, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/diseases6020042>>. Acesso em: 13 jul. 2024

MINSKY, Abraham; SHIMONI, Eyal; ENGLANDER, Joseph. Ring-like nucleoids and DNA repair through error-free nonhomologous end joining in *Deinococcus radiodurans*. **Journal of bacteriology**, v. 188, n. 17, p. 6047-6051, 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1595378/>>. Acesso em: 15 jun. 2024.

MONTESINOS, Carlos A. et al. Space radiation protection countermeasures in microgravity and planetary exploration. **Life**, v. 11, n. 8, p. 829, 2021. Disponível em: <[DOI:10.3390/life11080829](https://doi.org/10.3390/life11080829)>. Acesso em: 15, jul. 2024.

MORENO-VILLANUEVA, María et al. Interplay of space radiation and microgravity in DNA damage and DNA damage response. **npj Microgravity**, v. 3, n. 1, p. 14, 2017. Disponível em: <[DOI:10.1038/s41526-017-0019-7](https://doi.org/10.1038/s41526-017-0019-7)>. Acesso em: 03, ago. 2024.

NALDINI, Luigi. Gene therapy returns to centre stage. **Nature**, v. 526, n. 7573, p. 351-360, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature15818>>. Acesso em: 10 jul. 2024

NOHAMA, Norton; SILVA, Daiane Priscila Simão; VAZ, Rogério Saad. CRISPR e edição genômica: técnica, bioética e controvérsias. **Atena Editora**, 2023. Disponível em: <[DOI: 10.22533/at.ed.846232605](https://doi.org/10.22533/at.ed.846232605)>. Acesso em: 18 ago. 2024.

BIOETHICS, NCo. Genome editing and human reproduction: social and ethical issues. **London: Nuffield Council on Bioethics**, 2018. Disponível em: <<https://www.nuffieldbioethics.org/publications/genome-editing-and-human-reproduction/>>. Acesso em: 03 jun. 2024

QUINTENS, Roel; BAATOUT, Sarah; MOREELS, Marjan. Assessment of radiosensitivity and biomonitoring of exposure to space radiation. **Stress Challenges**

**and Immunity in Space: From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies**, p. 519-533, 2020. Disponível em: <[https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_28)>. Acesso em: 20 ago. 2024.

SAGO, Cory D. et al. High-throughput in vivo screen of functional mRNA delivery identifies nanoparticles for endothelial cell gene editing. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 42, p. E9944-E9952, 2018. Disponível em <[doi: 10.1073/pnas.1811276115](https://doi.org/10.1073/pnas.1811276115)>. Acesso em: 11 jul. 2024.

SÁNCHEZ-RIVERA, Francisco J.; JACKS, Tyler. Applications of the CRISPR–Cas9 system in cancer biology. **Nature reviews cancer**, v. 15, n. 7, p. 387-393, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc3950>>. Acesso em: 10 ago. 2024.

SAVIĆ, Nataša; SCHWANK, Gerald. Advances in therapeutic CRISPR/Cas9 genome editing. **Translational Research**, v. 168, p. 15-21, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.09.008>>. Acesso em: 25 ago. 2024.

SAYED, Nilofer et al. Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications. **Life sciences**, v. 294, p. 120375, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120375>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

STAHL-ROMMEL, Sarah et al. A CRISPR-based assay for the study of eukaryotic DNA repair onboard the International Space Station. **PloS one**, v. 16, n. 6, p. e0253403, 2021. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article/authors?id=10.1371/journal.pone.0253403>>. Acesso em: 15 mai. 2024.

SUDHARSHAN, Simi et al. DDT remediation in contaminated soils: a review of recent studies. **Biodegradation**, v. 23, p. 851-863, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10532-012-9575-4>>. Acesso em: 15 mai. 2024.

URNOV, Fyodor D. et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 9, p. 636-646, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrg2842>>. Acesso em: 20 ago. 2024.

VELEGZHANINOV, Ilya et al. Increasing Cellular Radioresistance by Simultaneous CRISPR/dCas9-Driven Overexpression of XPC and HR23B Genes. **Preprints**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.20944/preprints201812.0117.v1>>. Acesso em: 22 mai. 2024.

WANG, Daqi et al. Optimized CRISPR guide RNA design for two high-fidelity Cas9 variants by deep learning. **Nature communications**, v. 10, n. 1, p. 4284, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12281-8>>. Acesso em: 15 jul. 2024.

WHITTEMORE, Robin; KNAFL, Kathleen. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>>. Acesso em: 22 mai. 2024.

ZHANG, Xiao-Hui et al. Off-target effects in CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 4, 2015. Disponível em: <[doi: 10.1038/mtna.2015.37](https://doi.org/10.1038/mtna.2015.37)>. Acesso em: 23, jul. 2024.