



# AVANÇOS TECNOLÓGICOS EM PLATAFORMAS DE MODULAÇÃO GÊNICA REVERSÍVEL: PANORAMA DE ABORDAGENS MOLECULARES EMERGENTES

*Rutileia Moura da Silva Lima<sup>1</sup>, Eduarda Ponciano Hilgemberg<sup>2</sup>, Mariane Castardo Araujo<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI- UniCesumar. [rutileiamouralima@gmail.com](mailto:rutileiamouralima@gmail.com)

<sup>2</sup>Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Bolsista PIBIC/ICETI- UniCesumar. [epgemberg@gmail.com](mailto:epgemberg@gmail.com)

<sup>3</sup>Orientadora, Mestre, Docente do curso de Ciências Biológicas, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação – ICETI. [mariane.castardo@unicesumar.edu.br](mailto:mariane.castardo@unicesumar.edu.br)

## RESUMO

A edição epigenética representa um avanço significativo na biotecnologia por permitir o controle preciso da expressão gênica sem alterar permanentemente a sequência do DNA. Este trabalho, conduzido como revisão sistemática da literatura segundo o protocolo PRISMA, busca mapear o estado atual das pesquisas sobre modulação epigenética com foco em plataformas baseadas no sistema CRISPR-dCas9. Foram considerados artigos completos publicados entre 2015 e 2025 em português ou inglês e indexados nas bases PubMed, ScienceDirect e Periódicos CAPES. Foram excluídos resumos, cartas, opiniões e capítulos de livros. As informações extraídas incluem autores, ano, técnica empregada, modelo experimental, aplicação biomédica e estágio da pesquisa, que serão organizadas em análise descritiva e qualitativa. Diferentemente da edição gênica convencional, a edição epigenética atua sobre marcas regulatórias como metilação de DNA e acetilação de histonas, possibilitando regulação reversível e com potencial redução de riscos bioéticos. Pretende-se identificar técnicas e modelos mais utilizados, genes alvo recorrentes, aplicações terapêuticas promissoras e desafios técnicos e regulatórios que ainda limitam sua translação clínica. Espera-se que os resultados forneçam um panorama abrangente e atualizado da área, identifiquem lacunas no conhecimento e ofereçam subsídios para novas pesquisas e estratégias de aplicação clínica, fortalecendo a edição epigenética como alternativa complementar à engenharia genética clássica.

**PALAVRAS-CHAVE:** CRISPR-dCas9; edição epigenética; engenharia genética; epigenômica; expressão gênica.

## 1 INTRODUÇÃO

A engenharia genética consolidou-se, desde a década de 1970, como uma das mais importantes conquistas da biotecnologia, permitindo modificar de forma controlada o material genético de organismos vivos para finalidades terapêuticas, diagnósticas e produtivas. Os primeiros estudos com DNA recombinante abriram caminho para técnicas de alta precisão, como o sistema CRISPR-Cas9, que revolucionou a edição do genoma por sua eficiência e especificidade (Zhang et al., 2023).

Essa tecnologia já está presente em aplicações clínicas para o tratamento de doenças monogênicas, como a anemia falciforme, e vem sendo expandida para áreas como a medicina regenerativa e a oncologia (Thakore et al., 2016).

A partir desses avanços, surgiu a edição epigenética, abordagem inovadora que não altera a sequência do DNA, mas atua sobre marcas químicas que regulam a expressão dos genes, como a metilação do DNA e a acetilação de histonas. Essa modulação permite controlar a ativação ou silenciamento de genes de forma reversível, característica que amplia seu potencial de segurança e atratividade do ponto de vista clínico e bioético. Um dos sistemas mais explorados para essa finalidade é o CRISPR-



dCas9, variante cataliticamente inativa da nuclease Cas9, capaz de direcionar enzimas epigenéticas para regiões específicas do genoma (Zhang; Liu; Wang, 2023; Gemberling et al., 2021; Wang et al., 2024).

Estudos recentes indicam que essa tecnologia pode ser aplicada a doenças complexas, incluindo câncer, doenças neurodegenerativas e distúrbios do desenvolvimento, possibilitando o silenciamento de genes patogênicos ou a reativação de genes protetores (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025; Liao et al., 2023). Contudo, a maioria das investigações ainda está restrita a experimentos *in vitro* e a modelos animais, com poucos dados clínicos em humanos (Cano-Rodriguez; Rots, 2023). Assim, torna-se necessária a realização de revisões sistemáticas que consolidem as evidências existentes, identifiquem as técnicas mais promissoras e analisem os desafios que ainda precisam ser superados para a implementação segura da edição epigenética na prática clínica.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo será desenvolvido como uma revisão sistemática da literatura, seguindo as diretrizes do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Moher et al., 2009). As buscas serão realizadas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e NCBI, utilizando descritores controlados em português e inglês, tais como *epigenetic editing*, *epigenomic editing*, *gene regulation*, *engenharia genética* e *CRISPR-dCas9* (Zhang; Liu; Wang, 2023; Wang et al., 2024).

Os critérios de inclusão englobam artigos completos publicados entre 2015 e 2025, redigidos em português ou inglês, que abordem a edição epigenética com aplicação experimental, pré-clínica ou clínica (Almeida et al., 2016; Thakore et al., 2016). Serão excluídos resumos, cartas, artigos de opinião, revisões, capítulos de livro, publicações sem acesso ao texto integral e trabalhos em idiomas diferentes dos especificados.

O processo metodológico será conduzido em quatro etapas: (1) busca por palavras-chave nas bases selecionadas; (2) triagem inicial por título e resumo; (3) leitura integral dos artigos elegíveis; e (4) extração e organização dos dados relevantes em planilha comparativa (Moher et al., 2009).

As variáveis extraídas incluirão nome dos autores, ano de publicação, tipo de estudo, técnica utilizada, organismo modelo, aplicação biomédica e estágio de desenvolvimento (*in vitro*, *in vivo* ou translacional) (Cano-Rodriguez; Rots, 2023; Gemberling et al., 2021). A análise será descritiva e qualitativa, buscando identificar tendências recorrentes, técnicas mais aplicadas, modelos experimentais predominantes e lacunas de conhecimento (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Espera-se que a análise dos artigos selecionados permita identificar um conjunto representativo das técnicas de edição epigenética mais empregadas na última década, com destaque para as plataformas baseadas no sistema CRISPR-dCas9 (Zhang; Liu; Wang, 2023; Almeida et al., 2016). A organização dos dados deverá revelar os genes mais frequentemente modulados, os modelos experimentais predominantes, como culturas celulares humanas e modelos animais, e as aplicações biomédicas mais recorrentes, abrangendo contextos oncológicos, neurológicos e genéticos (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025).



A revisão também deve evidenciar os avanços obtidos na precisão da modulação epigenética, na redução de efeitos fora do alvo e no desenvolvimento de métodos de entrega mais eficientes para diferentes tecidos e tipos celulares (Wang et al., 2024; Gemberling et al., 2021). Por outro lado, espera-se encontrar registros de limitações significativas, como a estabilidade temporal das modificações epigenéticas, os desafios para garantir especificidade em sistemas biológicos complexos e as barreiras bioéticas e regulatórias que limitam a translação clínica (Cano-Rodriguez; Rots, 2023).

A discussão será pautada na comparação crítica dos estudos encontrados, buscando compreender de que forma a diversidade de metodologias e contextos experimentais influencia a reprodutibilidade e a aplicabilidade dos resultados (Thakore et al., 2016). A identificação de lacunas no conhecimento permitirá propor direções para pesquisas futuras, tanto no aprimoramento técnico das ferramentas quanto na condução de estudos pré-clínicos e clínicos mais (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática proposta tem potencial para oferecer um panorama abrangente e atualizado sobre o uso da edição epigenética como ferramenta terapêutica emergente (Zhang; Liu; Wang, 2023; Almeida et al., 2016). Ao consolidar as evidências disponíveis, será possível compreender quais técnicas apresentam maior aplicabilidade, quais modelos experimentais oferecem resultados mais consistentes e quais contextos clínicos se mostram mais promissores (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025).

Os resultados esperados incluem a identificação de aplicações relevantes em doenças oncológicas, neurológicas e genéticas, bem como a descrição dos principais obstáculos que ainda impedem a transição dessa tecnologia para a prática clínica, como limitações técnicas, desafios regulatórios e questões bioéticas (Cano-Rodriguez; ROTS, 2023; Wang et al., 2024).

A sistematização dessas informações poderá orientar o direcionamento de novas pesquisas, estimular o desenvolvimento de metodologias mais seguras e eficientes e contribuir para a consolidação da edição epigenética como alternativa complementar à engenharia genética tradicional (Thakore et al., 2016; Gemberling et al., 2021). Dessa forma, espera-se colaborar não apenas com o avanço científico, mas também com a construção de bases sólidas para futuras aplicações clínicas dessa tecnologia (Liu; Jiao; Shen, 2022; Kim et al., 2025).

#### REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J. R. et al. CRISPR/dCas9-based engineering of the epigenome. *Nature Reviews Genetics*, [S.l.], v. 17, n. 10, p. 676-687, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.108>.

CANO-RODRIGUEZ, D.; ROTS, M. G. CRISPR/dCas9-mediated DNA demethylation screen identifies functional epigenetic drivers of colorectal cancer. *Clinical Epigenetics*, [S.l.], v. 15, n. 1, p. 1-15, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01546-1>.

GEMBERLING, M. P. et al. Transgenic mice for in vivo epigenome editing with CRISPR-based systems. *Nature Communications*, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 1-12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25257-y>.



KIM, Y. et al. CRISPR-based epigenetic editing of Gad1 improves synaptic function in a mouse model of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, [S.I.], 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molpsy.2025.01.009>.

LIAO, H. K. et al. CRISPR/dCas9 DNA methylation editing is heritable during human hematopoiesis and shapes immune cell fate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [S.I.], v. 120, n. 20, e2300224120, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2300224120>.

LIU, X.; JIAO, B.; SHEN, L. Targeted DNA methylation of APP promoter attenuates Alzheimer's disease pathogenesis. *Translational Neurodegeneration*, [S.I.], v. 11, n. 1, p. 1-14, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40035-022-00314-0>.

THAKORE, P. I. et al. Editing the epigenome: technologies for programmable transcription and epigenetic modulation. *Nature Methods*, [S.I.], v. 13, n. 2, p. 127-137, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmeth.3733>.

WANG, H. et al. Chem-CRISPR/dCas9 FCPF: a platform for chemically induced epigenome editing. *Nucleic Acids Research*, [S.I.], v. 52, n. 19, p. 11587-11603, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae558>.

WOODWARD, E. A. et al. Protocol for delivery of CRISPR/dCas9 systems for epigenetic editing into solid tumors using lipid nanoparticles encapsulating RNA. *Methods in Molecular Biology*, [S.I.], v. 2741, p. 195-210, 2024. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39012601/>.

ZHANG, Y.; LIU, Y.; WANG, T. CRISPR/dCas9 tools: epigenetic mechanism and application in disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, [S.I.], v. 11, p. 1082929, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1082929>.