

Bovinos transgênicos e resistência a doenças infecciosas em bezerros: perspectivas e desafios éticos

Maria Eduarda Cupertino Cunha^{1*}, Ana Luisa Martins Santos¹, Melissa Raphaela Dalla-Lana¹, Gabriela Luiza Silva Rodrigues¹, Luiz Eduardo Duarte de Oliveira², Ana Luísa Soares de Miranda²

¹Discente no Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil – *Contato: marieduardac.6b@gmail.com

²Docente do Curso de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG – Belo Horizonte/MG – Brasil

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas representam uma das principais causas de mortalidade em bezerros, gerando, portanto, impactos econômicos significativos para a produção agropecuária¹. Entre os patógenos relevantes nesse contexto, destacam-se o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) e a *Brucella abortus*. Ambos os agentes estão relacionados com graves patologias reprodutivas e congênitas em bovinos, sendo capazes de ocasionar abortos, malformações congênitas e imunossupressão, que aumentam a vulnerabilidade a infecções secundárias². A manipulação genética surge como uma ferramenta inovadora para aumentar a resistência a patógenos desde os primeiros dias de vida³, de modo a ser mais veloz e eficiente do que as formas tradicionais de seleção genética⁴. Por meio de técnicas como a CRISPR-Cas9⁶, é possível gerar bezerros mais resistentes a doenças infecciosas, reduzindo, assim, a dependência de medidas intensivas de manejo e uso de antibióticos. Entretanto, apesar dos benefícios econômicos e para a saúde animal que podem ser proporcionados pela edição gênica, é necessário realizar uma avaliação ética rigorosa antes da aplicação dessas técnicas em embriões e fetos, devido a riscos relacionados ao bem-estar, aos possíveis impactos genéticos e às implicações sociais e ambientais desse processo. Assim, o presente estudo buscou realizar uma revisão sistemática acerca da temática de transgenia aplicada à reprodução de bovinos.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste estudo, realizou-se uma revisão com o levantamento de textos científicos provenientes de bancos de dados: Google Acadêmico, PubMed e SciELO publicados em periódicos indexados e revisados por pares.

Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “edição genética em animais de produção”, “bovinos transgênicos”, “ética em biotecnologia animal” e “doenças infecciosas em bezerros”. Foram considerados estudos publicados entre 2017 e 2024, que abordassem a edição gênica e a geração de bezerros geneticamente modificados para redução de afecções contagiosas em bovinos.

A escolha do recorte temporal buscou priorizar as evidências e regulamentações mais atuais sobre o tema. Pesquisas anteriores a 2017 foram consideradas apenas para contextualização histórica, mas não incluídas na seleção sistemática.

RESUMO DE TEMA

A edição genética tem se mostrado promissora para reduzir a susceptibilidade de animais de produção a patógenos infecciosos desde o nascimento⁴. Estudos de prova de conceito demonstraram que a substituição de seis aminoácidos no receptor de membrana CD46 resultou em bezerros com suscetibilidade reduzida à infecção por BVDV, permanecendo saudáveis até 20 meses de idade². A modificação de receptores de patógenos, como o CD46, impede a entrada do agente na célula, protegendo o animal, porém não substitui a necessidade de colostro de qualidade e cuidados neonatais^{1,2}. De maneira semelhante, o trabalho realizado na província chinesa de Shaanxi promoveu a inserção do gene NRAMP1 de camundongo no genoma de embriões bovinos via CRISPR/Cas9 (Figura 1). Os bezerros transgênicos com NRAMP1 demonstraram maior resistência à infecção por *Mycobacterium bovis*, medida por marcadores de infecção no sangue e pela resposta leucocitária³. A aplicação de técnicas como CRISPR/Cas9, Cas9n, Cas12a e base

editing possibilita modificações precisas, minimizando riscos de off-target e inserções indesejadas⁶.

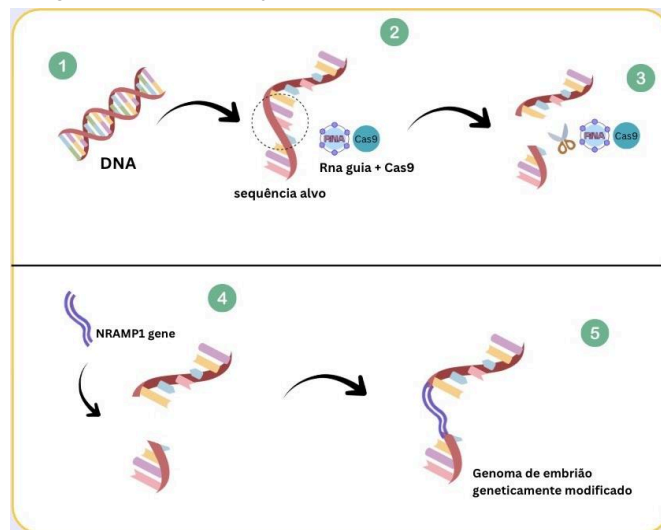


Figura 1: Diagrama explicativo da técnica de edição gênica utilizando CRISPR/Cas9. 1: DNA de embrião bovino comum. 2: RNA guia acoplado à enzima Cas9 reconhece sequência alvo. 3: CRISPR/Cas9 cliva DNA em ponto específico. 4: Gene de interesse NRAMP1 é inserido no local clivado. 5: Genoma de embrião geneticamente modificado contendo gene de resistência à *Mycobacterium bovis*. (Fonte: autoral).

Apesar das perspectivas promissoras, existem limitações e riscos importantes. Off-targets e mosaicismos genéticos (Figura 2) podem gerar alterações indesejadas em genes regulatórios ou proteínas, afetando o desenvolvimento e a saúde neonatal⁶. Na Alemanha, embriões bovinos editados com CRISPR/Cas9 para ausência de chifres, apresentaram danos severos em órgãos internos logo após o nascimento, promovendo morte neonatal^{7,8}. Situações como essa são comuns em animais clonados ou derivados de técnicas de reprodução assistida complexas. Questões éticas são, portanto, relevantes, pois a edição gênica manipula o patrimônio genético da espécie, podendo impactar biodiversidade, integridade genética e bem-estar animal⁷. Além disso, a aceitação pública e a regulamentação ainda representam barreiras importantes, exigindo transparência, rastreabilidade e avaliação contínua de riscos e benefícios^{6,7}.

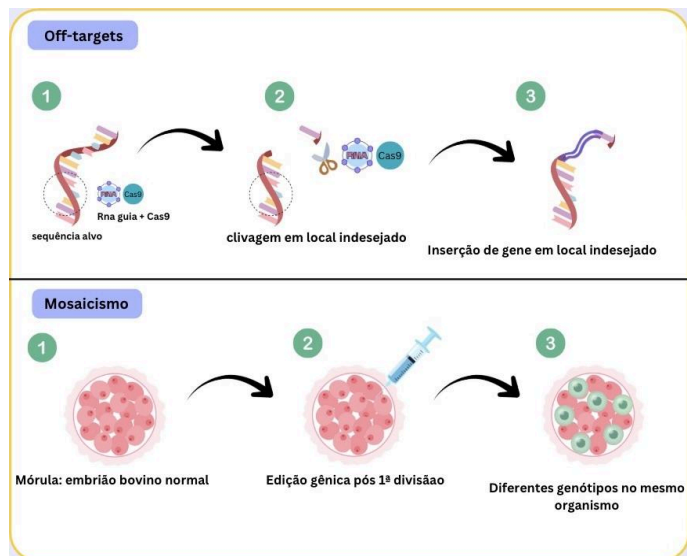
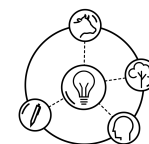


Figura 2: Desenho explicativo de duas possíveis complicações da edição gênica. **Off-targets:** 1: Sequência alvo do CRISPR/Cas9 identificada pela enzima 2: clivagem em local incorreto, por semelhança entre bases nitrogenadas dos dois focos 3: inserção do gene de interesse em local indesejado, podendo acarretar em impactos fenotípicos negativo para o indivíduo desde o nascimento. **Mosaicismo:** 1: Embrião bovino normal em fase de mórula. 2: Processo de edição gênica em fase de mórula, logo as células se dividiram antes da inserção do sistema de edição. 3: Processo de mosaicismo, algumas células possuem o genótipo editado e outras não, ocasionando diferentes fenótipos. (Fonte: Autoral).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante deste trabalho, conclui-se que a manipulação genética representa uma importante inovação na medicina de produção, capaz de transformar o manejo de doenças infecciosas em rebanhos. Por meio de intervenções genômicas, essas ferramentas possuem o potencial de reduzir mortalidade, melhorar o bem-estar e promover sistemas produtivos mais sustentáveis. No entanto, processos biotecnológicos devem estar sempre de acordo com responsabilidade éticas. A manipulação de embriões e de células germinativas (óvulos e espermatozoides) não envolve apenas ganhos no âmbito zootécnico, mas também a redefinição de limites biológicos e morais. Desse modo, é essencial o equilíbrio entre inovação biotecnológica e precauções no que tange à integridade ecológica e da vida animal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva, É. B. da. **Principais enfermidades que acometem bezerros neonatos.** *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 41(1), 45-52. 2019. Disponível em: <https://www.redalyc.org/journal/5606/560662199004/html/>.
2. Aspen M Workman, et al. **First gene-edited calf with reduced susceptibility to a major viral pathogen.** *PNAS Nexus*, 2023;2(5):pgad125. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad125>.
3. Biomed Central Press Office. **Edición genética con CRISPR produce bovinos resistentes a la tuberculosis sin efectos off-target detectables.** 2017. Disponível em: <https://www.biomedcentral.com/about/press-centre/science-press-releases/01-02-17>.
4. Liu, Z. et al. **Enhancing Animal Disease Resistance via Genome Editing: A Review of Methods, Progress, and Ethical Considerations.** *Frontiers in Animal Science*, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9266401/>.

5. Mattar, C. et al. **Edição genética em embriões e fetos: avanços e desafios.** *PMC*, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10963250/>.
6. Ayanoğlu, F. B. et al. **Questões bioéticas na edição do genoma por CRISPR-Cas9 em animais de produção.** *PMC*, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7129066/>.
7. Testbiotech. **Experimentos duvidosos de CRISPR em bezerros.** 2020. Disponível em: <https://www.testbiotech.org/en/news/dubious-crispr-experiment-s-calves>.
8. Schuster, F. et al. **Edição genética mediada por CRISPR/Cas12a da variante polled celta em bovinos leiteiros.** *Scientific Reports*, 2020;10:13570. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-70531-y>.

Apoio

U F *m* G

