

Oncologia e Hematologia

Capítulo 6

TERAPIA GÊNICA E EDIÇÃO DE DNA (CRISPR-Cas9) NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

LUCAS DE MORAIS FRANCO¹
DÊNISON DAVID GOMES DO NASCIMENTO¹
RAFAELA CAROLINE ALMEIDA REIS¹
PEDRO GUILHERME GOMES XAVIER²
MURIEL MAYER OLIVEIRA²
DAIANE MARQUES DA SILVA³
AGDIEL CARVALHO DE ASSIS VALENTA¹
FABIAN YTHALLO DE SOUSA ALÍPIO¹
ADRIANA TELLES REGIS¹

VICTOR HAMADA TORELLI¹
ANA ANGÉLICA CUNHA MELO⁴
MARIA EDUARDA MATTANA SOUZA¹
BIANCA SABBAG FERREIRA¹
MARIA EDUARDA LEAL DE OLIVEIRA RODRIGUES¹
MARINA ROSSI CARRARO⁵

¹Discente – Medicina na Universidade Nove de Julho.

²Discente – Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina.

³Discente – Medicina na Faculdade Pitágoras de Medicina de Eunápolis.

⁴Discente – Medicina na Instituto Master De Ensino Presidente Antônio Carlos.

⁵Discente – Medicina na Universidade Estadual de Londrina.

Palavras-Chave: Terapia Gênica; CRISPR-Cas9; Neoplasias Hematológicas.

INTRODUÇÃO

A terapia gênica representa uma das mais promissoras fronteiras da medicina moderna, oferecendo perspectivas inéditas para o tratamento de doenças genéticas, infecciosas e neoplásicas. Entre as inovações que impulsionaram essa área, destaca-se a tecnologia de edição genômica CRISPR-Cas9, um sistema de origem bacteriana que permite a modificação precisa e direcionada do DNA em células humanas. Segundo Mendes *et al.* (2024), “a tecnologia CRISPR-Cas9 tem revolucionado a biotecnologia e a medicina, oferecendo novas possibilidades para o tratamento de doenças genéticas e infecciosas”, sendo hoje um dos principais pilares no desenvolvimento de terapias gênicas aplicadas a neoplasias hematológicas.

As neoplasias hematológicas, como as leucemias, linfomas e mielomas múltiplos, caracterizam-se pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas, afetando a produção normal de células sanguíneas. Tradicionalmente, seu tratamento baseia-se em quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea; contudo, a resistência terapêutica e as recidivas permanecem grandes desafios clínicos. Nesse contexto, as terapias gênicas e celulares emergem como alternativas inovadoras. Breitenbach *et al.* (2024) destacam que as terapias celulares com linfócitos T modificados por receptor quimérico de antígeno (CAR-T) têm “alcançado altas taxas de resposta completa, especialmente em linfoma difuso de grandes células B e leucemia linfoblástica aguda”, demonstrando eficácia superior aos tratamentos convencionais.

O papel do CRISPR-Cas9 nesse avanço está na capacidade de aprimorar a engenharia genética dessas células terapêuticas, otimizando sua segurança e especificidade. A combinação entre edição gênica e terapia CAR-T permitiu o desenvolvimento de células T geneticamente

modificadas que reconhecem e destroem células tumorais com maior eficiência, reduzindo o risco de reações adversas graves. Mendes *et al.* (2024) observam que “a edição de células T por meio da CRISPR-Cas9 em pacientes com cânceres avançados resultou em respostas imunológicas robustas contra as células cancerígenas”, marcando um avanço sem precedentes na imunoterapia oncológica.

A base do sistema CRISPR-Cas9 consiste na ação de uma enzima, a Cas9, guiada por um RNA complementar (RNA-guia) que reconhece uma sequência específica do DNA-alvo, onde é induzido um corte de fita dupla. Esse corte pode ser reparado por mecanismos celulares, levando à inserção, deleção ou substituição de genes (JINEK *et al.*, 2012). Essa característica confere à técnica uma versatilidade que permite tanto corrigir mutações genéticas quanto reprogramar células imunes para o combate de neoplasias hematológicas.

A aplicação da edição gênica em cânceres hematológicos tem se mostrado particularmente promissora porque essas doenças envolvem células do sangue, que podem ser facilmente coletadas, modificadas e infundidas novamente nos pacientes. Essa abordagem, conhecida como *ex vivo* gene editing, permite que as células sejam geneticamente manipuladas fora do corpo antes de serem devolvidas ao paciente, garantindo maior controle sobre o processo. Mendes *et al.* (2024) enfatizam que “a CRISPR-Cas9 tem sido explorada para o tratamento de cânceres hematológicos, com resultados promissores em estudos clínicos iniciais, demonstrando sucesso na modificação de células T para tratar cânceres avançados”.

Entretanto, apesar do entusiasmo científico, desafios significativos persistem. A especificidade da edição genética ainda é uma preocupação central, já que mutações fora do alvo (“*off-target effects*”) podem gerar alterações genéticas indesejadas e comprometer a segurança do

tratamento (FU *et al.*, 2013). Nesse sentido, a integração de IA tem potencial para tornar a edição genômica ainda mais segura e eficiente, como indicam estudos recentes (MUN *et al.*, 2024; MOUSAVI *et al.*, 2024).

Além dos riscos de precisão, há desafios relacionados à entrega do sistema CRISPR-Cas9 às células-alvo, que pode ser realizada por vetores virais, nanopartículas lipídicas ou técnicas de eletroporação (KIM *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016). Mendes *et al.* (2024) salientam que “a entrega eficiente do CRISPR-Cas9 às células do sistema imune é um dos pontos mais críticos para o sucesso terapêutico”, já que a viabilidade e a persistência das células T editadas são determinantes para uma resposta antitumoral sustentada.

No contexto clínico, o uso de CRISPR-Cas9 em neoplasias hematológicas refratárias tem sido objeto de ensaios clínicos pioneiros. O estudo conduzido por Stadtmayer *et al.* (2020), citado por Mendes *et al.* (2024), demonstrou que células T editadas geneticamente apresentaram segurança e capacidade antitumoral em pacientes com cânceres hematológicos avançados. Esses resultados sugerem que a tecnologia pode ser aplicada em combinação com terapias CAR-T para potencializar a eficácia e reduzir a toxicidade. Segundo Breitenbach *et al.* (2024), “a introdução de tecnologias de edição genética, como CRISPR-Cas9, permitiu a criação de células T com maior especificidade e menor risco de rejeição”.

A convergência entre terapia gênica, imunoterapia e biotecnologia de precisão está redefinindo o panorama do tratamento de neoplasias hematológicas. As terapias baseadas em CRISPR não apenas permitem eliminar mutações responsáveis pela proliferação celular anormal, mas também fortalecem a imunovigilância antitumoral. Como afirmam Mendes *et al.* (2024), “a CRISPR-Cas9 representa uma revolução na medicina, oferecendo novas possibilidades para

o tratamento de doenças genéticas e infecciosas, com grande potencial para os cânceres hematológicos”.

Apesar do progresso, a literatura reforça a necessidade de regulamentações rigorosas e estudos longitudinais que garantam segurança, eficácia e acessibilidade dessas terapias. A combinação de CRISPR-Cas9 com terapias CAR-T e inteligência artificial marca o início de uma nova era na medicina personalizada, na qual o tratamento de neoplasias hematológicas poderá ser ajustado ao perfil genético de cada paciente, aumentando as chances de remissão e sobrevivência.

MÉTODO

Este estudo de revisão realizou uma busca sistemática nas principais bases de dados: PubMed, SciELO, ScienceDirect, Scopus, Web of Science e LILACS. Para o levantamento bibliográfico, utilizaram-se os seguintes descritores: (“*Hematological Neoplasms*” OR “*Gene Therapy*”) AND (“*DNA Editing*” OR “*Biotechnology Treatment*”), com o objetivo de identificar publicações relevantes para a temática proposta. Foram incluídos artigos originais e revisões sistemáticas, publicados em português ou inglês, entre 2020 e 2025, que apresentassem relação direta com os objetivos do trabalho.

Para a seleção dos trabalhos elegíveis, foram estabelecidos critérios específicos de inclusão e exclusão. Inicialmente, realizou-se uma triagem dos estudos com base nos títulos e resumos. Aqueles que abordavam o tratamento de neoplasias hematológicas por meio de terapia gênica ou outras biotecnologias inovadoras foram selecionados para análise detalhada. Por outro lado, os estudos que não apresentavam relação direta entre os avanços biotecnológicos e o tratamento das neoplasias hematológicas, ou que careciam de resultados relevantes para

atender aos objetivos da pesquisa, foram excluídos.

Com base nisso, os dados coletados foram analisados e descritos com o propósito de contribuir para o aprimoramento e o avanço das tecnologias voltadas ao tratamento das neoplasias sanguíneas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos estudos selecionados, foi possível reunir valiosas evidências, atualizadas, sobre o papel da terapia gênica e das tecnologias de edição genômica, especialmente como a CRISPR- Cas9, nos tratamentos de neoplasias hematológicas. Os resultados apresentados resumem importantes avanços científicos e clínicos publicados entre 2020 e 2025. Os presentes estudos abordam importantes avanços nas técnicas de edição gênica, terapia celular como a CAR-T, além de outros mecanismos como o *Editing* e o *Prime Editing*, que ampliam a qualidade das intervenções genéticas.

As análises evidenciam o papel crescente das ferramentas moleculares, na redefinição diagnóstica e prognóstica em neoplasias hematológicas. Apesar dos avanços, ainda existem limitações éticas, dificuldade de entrega, questões financeiras e risco de seleção clonal.

Logo, os resultados a seguir refletem o cenário atual da terapia gênica aplicada às neoplasias hematológicas, através da abordagem dos desafios científicos e clínicos da CRISPR-Cas9.

Panorama das Neoplasias Hematológicas

As neoplasias hematológicas consistem em um grupo amplo de neoplasias que afetam o sistema hematopoiético. Embora a maioria das alterações genéticas associadas à predisposição a essas neoplasias seja adquirida, diversas através de alterações germinativas estão sendo reconhecidas. Nos últimos 15 anos, o uso de se-

quenciamento de nova geração (NGS) revolucionou os estudos acerca dessa patologia, possibilitando avanços significativos no diagnóstico, classificação, prognóstico e terapias direcionadas (como o uso de inibidores de BCR::ABL1, FLT3, JAK, IDH1/2, BCL2, BTK e PI3K) (ROSENQUIST, *et al.*, 2023).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2022, forneceu a 5ª edição da Classificação de Tumores Hematolinfoides (OMS-HAEM5), desenvolvida por uma equipe multidisciplinar, incluindo hematopatologistas, hematologistas, oncologistas, geneticistas, epidemiologistas e biólogos moleculares. Essa atualização reconheceu a importância crescente dos dados genéticos para diagnóstico das neoplasias linfóides e chamou atenção para a escassez de recursos diagnósticos em diversas regiões do mundo. Nessa nova classificação, essas neoplasias foram organizadas de acordo com a origem celular, pelas alterações genéticas e de acordo com o comportamento clínico, retirando a morfologia como critério principal. Os principais grupos incluem as neoplasias mielóides, linfóides e as histiocíticas/dendríticas (ALLAGIO *et al.*, 2022).

Geralmente, as neoplasias hematológicas são tratadas com quimioterapia, radioterapia e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). Porém, com o avanço da imunologia tumoral, surgiram terapias imunológicas direcionadas, como o uso de anticorpos monoclonais, anticorpos biespecíficos, conjugados anticorpo-fármaco e terapia com células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T) (ZHANG *et al.*, 2022). No entanto, pela possibilidade de recidiva posterior, tem sido intensamente pesquisado o desenvolvimento de novas estratégias para superar esses mecanismos de resistência e melhorar a resposta ao tratamento, como nanocorpos e CRISPR-Cas9 (LU *et al.*, 2022).

Bases da terapia gênica e edição de DNA

A análise dos estudos evidencia avanços expressivos nas tecnologias de edição genômica e sua incorporação progressiva na terapia gênica. As publicações analisadas demonstram que o sistema CRISPR/Cas9 continua sendo a principal ferramenta de modificação do genoma, embora novas abordagens, como a edição de base (*Base Editing*) e a edição prime (*Prime Editing*), tenham surgido como alternativas mais precisas e com menor risco de efeitos adversos.

De acordo com Zhang *et al.* (2024), o sistema CRISPR/Cas9 consolidou-se como o núcleo das estratégias de edição gênica pela sua eficiência, versatilidade e baixo custo relativo. A revisão destaca que essa tecnologia tem sido amplamente aplicada em modelos pré-clínicos de câncer, doenças genéticas e terapias celulares, evidenciando o seu potencial translacional. Contudo, permanecem desafios técnicos importantes, como efeitos fora do alvo (*off-target*), resposta imune contra componentes do sistema Cas e dificuldades de entrega eficiente às células-alvo.

Em outro estudo, Kim *et al.* (2023), descreveram o avanço das técnicas de *Prime Editing*, que permitem modificações no genoma sem a indução de quebras de dupla fita (DSBs). Essa abordagem possibilita a inserção, deleção ou substituição de pares de bases de maneira altamente específica, reduzindo a geração de mutações indesejadas (*indels*). O artigo reforça o potencial clínico dessa ferramenta, especialmente em doenças monogênicas, onde a correção pontual do DNA é suficiente para restaurar a função gênica normal.

A revisão de Lee *et al.* (2024) destacou que tanto o *Base Editing* quanto o *Prime Editing* já estão sendo testados em contextos clínicos, representando uma nova geração de terapias de precisão. Os autores descrevem ensaios clínicos em andamento com células CAR-T editadas por base editing, aplicadas no tratamento de neo-

plasias hematológicas. Esses resultados reforçam a viabilidade da utilização de editores de nova geração em terapias personalizadas, com menor toxicidade e maior especificidade.

No campo das doenças genéticas raras, Martínez-Gómez *et al.* (2024) relataram avanços na aplicação de base e *prime editing* para doenças retinianas hereditárias, demonstrando que essas técnicas podem corrigir mutações em células fotorreceptoras. Apesar dos resultados promissores, o artigo aponta desafios persistentes relacionados à entrega eficiente dos editores, imunogenicidade dos vetores virais e estabilidade da expressão gênica a longo prazo, fatores cruciais para a segurança clínica.

Por fim, Singh *et al.* (2023) descreveram o desenvolvimento de variantes da enzima Cas9 e Cas12, com maior especificidade e sensibilidade a estímulos endógenos e externos, como pH e temperatura. Essas versões aprimoradas visam aumentar a precisão da edição em células tumorais e reduzir efeitos indesejados. O estudo também discute o uso de sistemas de entrega responsivos a estímulos (*stimuli-responsive delivery*), que permitem ativar a edição apenas em microambientes tumorais específicos, otimizando a eficácia terapêutica.

De modo geral, os estudos demonstram uma transição da terapia gênica tradicional, baseada em inserção gênica, para abordagens que corrigem diretamente o DNA endógeno. O avanço das ferramentas de edição, do CRISPR clássico para o base e *prime editing*, representa um marco no avanço da medicina, embora ainda limitado por questões técnicas, de biossegurança e de regulação ética.

Mecanismo da tecnologia crispr-cas9

O sistema CRISPR-Cas9 é uma técnica de edição de genes, originário do sistema imunológico adaptativo de bactérias e arqueias, foi adaptado para ser uma ferramenta de edição genética em laboratório. O sistema é composto prin-

principalmente pela Cas9, com atividade de endonuclease de DNA e um RNA guia único (sgRNA), que é uma fusão de engenharia dos dois RNAs encontrados no sistema bacteriano original, o crRNA e tracrRNA (AKRAM *et al.*, 2021).

A Cas9, é uma proteína CRISPR de classe 2 isolada, possui dois domínios chamados RuvC e HNH. Esses domínios são responsáveis pela clivagem da dupla hélice. O domínio HNH corta a fita-alvo (a fita complementar ao sgRNA), enquanto o domínio RuvC corta a fita não-alvo (HAZAFÁ *et al.*, 2020).

O sgRNA funciona como um guia, direcionando a nuclease para o local exato do DNA que precisa ser cortado (AKRAM *et al.*, 2021), ele cumpre essa função através de uma sequência guia que hibridiza com a fita DNA/alvo por complementaridade de bases.

Após esse complexo ser montado, ele varre o DNA da célula à procura de uma sequência curta e específica chamada PAM (motivo adjacente ao protoespaçador), que funciona como um ponto de ancoragem para a Cas9 (HAZAFÁ *et al.*, 2020). Depois disso, ocorre uma verificação, a Cas9 abre a dupla hélice do DNA, permitindo que o sgRNA verifique se a sequência é o alvo correto. Se confirmado, a Cas9 ativa seus domínios e corta as duas fitas do DNA, em um processo chamado de quebra de fita dupla (DSB) (LI *et al.*, 2025).

Ao finalizar esse processo, a célula detecta o corte e inicia os mecanismos de reparo. É neste ponto que a modificação genética propriamente dita ocorre, através de dois caminhos principais: a Junção de Extremidades Não Homólogas (NHEJ) e a Recombinação Homóloga (RH). No mecanismo de NHEJ, que é o caminho de reparo mais frequente, a célula liga diretamente as pontas quebradas; este mecanismo é rápido, mas propenso à introdução de erros, e geralmente resulta em pequenas mutações que desativam o gene (AKRAM *et al.*, 2021). Já na

RH, se os cientistas fornecerem uma matriz de DNA exógeno (um molde de DNA saudável), a célula pode utilizar essa matriz para reparar o corte com precisão (LI *et al.*, 2025). É assim que um gene defeituoso pode ser substituído por uma sequência saudável.

Aplicações em leucemias e linfomas

As principais aplicações da terapia gênica e do sistema CRISPR-Cas9 em leucemias e linfomas concentram-se em três áreas: modificação de células imunes para imunoterapia, correção ou inativação de genes patogênicos, e modelagem de doenças para pesquisa translacional.

A aplicação mais avançada e clinicamente relevante é a edição genética de linfócitos T para produção de células CAR-T, especialmente em leucemias linfoblásticas agudas (LLA) e alguns linfomas. O CRISPR-Cas9 permite a inserção precisa do gene do receptor quimérico de antígeno (CAR) e a deleção de genes que limitam a eficácia ou aumentam a toxicidade, como PD-1, melhorando a persistência e atividade antitumoral das células CAR-T (ASSIS *et al.*, 2023). Ensaios clínicos já demonstram viabilidade e segurança dessa abordagem, embora ainda existam desafios relacionados a efeitos *off-target* e imunogenicidade (ALAYOUBI *et al.*, 2024).

Outra aplicação é a inativação de genes associados à resistência a quimioterapia ou à progressão tumoral. Por exemplo, a deleção de CXCR4 em células de leucemia mieloide aguda (LMA) usando CRISPR-Cas9 mostrou potencial para reduzir a migração e sobrevivência das células leucêmicas (REN *et al.*, 2022). Além disso, o CRISPR-Cas9 é utilizado para identificar e validar alvos terapêuticos, facilitando o desenvolvimento de novas drogas e estratégias de tratamento personalizado (SAHU *et al.*, 2023).

Por fim, a terapia gênica clássica (introdução de genes terapêuticos ou silenciamento de

oncogenes) também é explorada, mas enfrenta limitações quanto à entrega eficiente e à especificidade, sendo o CRISPR-Cas9 uma ferramenta promissora para superar essas barreiras (BEHROUZIAN FARD *et al.*, 2025).

Em resumo, as aplicações mais promissoras e avançadas do CRISPR-Cas9 e da terapia gênica em leucemias e linfomas envolvem a engenharia de células imunes para imunoterapia, a modificação de genes de resistência e progressão tumoral, e a modelagem de doenças para pesquisa translacional (MEHRAVAR *et al.*, 2020).

Terapia gênica e células car-t

A terapia gênica aplicada às células T com receptor quimérico de antígeno (CAR-T) representa um marco na medicina personalizada e tem revolucionado o tratamento das neoplasias hematológicas. Essa abordagem inovadora consiste na modificação genética dos linfócitos T do próprio paciente, realizada em laboratório, para que passem a expressar um receptor sintético capaz de reconhecer antígenos específicos presentes nas células tumorais, por exemplo, o CD19, amplamente expresso em leucemias e linfomas B. Após a reinfusão, essas células reprogramadas adquirem a capacidade de identificar e destruir seletivamente as células malignas, promovendo respostas duradouras mesmo em pacientes com doença refratária a terapias convencionais (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Os resultados clínicos têm sido notáveis: taxas expressivas de remissão completa foram observadas em leucemias linfoblásticas agudas e linfomas não Hodgkin recidivantes, o que consolidou a terapia com células CAR-T como uma alternativa promissora e, em alguns casos, potencialmente curativa. Contudo, o avanço dessa tecnologia também trouxe novos desafios, entre eles destacam-se as toxicidades imunológicas, como a síndrome de liberação de ci-

tocinas e a neurotoxicidade, além das barreiras relacionadas ao alto custo e à complexidade do processo de produção individualizada (CETIN *et al.*, 2025).

Nos últimos anos, a integração entre a terapia gênica e as ferramentas de edição de DNA, especialmente o sistema CRISPR-Cas9, tem ampliado as possibilidades desse tratamento. O uso do CRISPR permite modificar com maior precisão os genes das células T, melhorando sua eficácia, reduzindo eventos adversos e até possibilitando o desenvolvimento de versões “*off-the-shelf*”, produzidas a partir de doadores saudáveis e prontas para uso em diversos pacientes. Assim, a combinação entre terapia gênica e células CAR-T inaugura uma nova era na oncologia hematológica, marcada por intervenções mais direcionadas, seguras e personalizadas, que transformam o modo como compreendemos e tratamos o câncer (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Limitações e riscos da edição genética

A edição genética por CRISPR-Cas9 trouxe avanços significativos no tratamento de neoplasias hematológicas, permitindo o desenvolvimento de células CAR-T editadas e a modulação de genes relacionados ao câncer. Entretanto, sua aplicação em larga escala ainda apresenta limitações importantes, como o risco de mutações não intencionais em outras áreas do genoma (*efeitos off-target*) e a possibilidade de alterações estruturais no próprio local de edição, como grandes deleções, inserções e translocações. Há também desafios relacionados à entrega eficiente e segura do sistema CRISPR às células-alvo, especialmente em aplicações in vivo, além de respostas imunes contra proteínas de origem bacteriana que podem reduzir a eficácia ou causar toxicidade. Outro ponto de preocupação é o risco de seleção clonal e possível indução de proliferação celular descontrolada caso a edição beneficie células com maior po-

tencial tumoral. Além disso, os custos elevados e a complexidade operacional limitam o acesso e dificultam a expansão dessas terapias. Entre as soluções propostas estão o uso de enzimas mais precisas, editores que evitam cortes duplos no DNA, entrega transiente do sistema, seleção prévia de células editadas em abordagens ex vivo e monitoramento genômico contínuo após o tratamento. Embora os resultados clínicos iniciais sejam promissores, ainda é necessária vigilância prolongada, padronização de critérios de segurança e regulamentação rigorosa para garantir uso responsável e seguro, além de políticas que viabilizem acesso equitativo aos pacientes (FRANGOUL *et al.*, 2021).

Aspectos éticos e regulatórios

A aplicação da terapia gênica e das técnicas de edição genética como o CRISPR-Cas9 no tratamento das neoplasias hematológicas representa um marco significativo na medicina moderna, mas levanta uma série de questões éticas e regulatórias complexas que precisam ser cuidadosamente consideradas. A distinção entre a edição genética somática e germinativa é um dos pontos centrais desse debate. Enquanto a edição somática, que modifica apenas as células do paciente sem afetar a linhagem germinativa, é vista como uma intervenção terapêutica legítima, a edição germinativa, que altera o material genético herdável, suscita preocupações profundas relacionadas à hereditariedade de modificações e às implicações intergeracionais de tais mudanças (CYRANOSKI *et al.*, 2016).

Do ponto de vista ético, as discussões giram em torno de princípios fundamentais da bioética: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça. O princípio da autonomia exige que o paciente seja plenamente informado e consinta de maneira livre e consciente, compreendendo riscos e benefícios da intervenção. A beneficência e a não maleficência impõem aos profissionais de saúde e pesquisadores a responsabili-

dade de maximizar os benefícios potenciais, minimizando possíveis danos, incluindo os efeitos fora do alvo e mutações indesejadas que podem ocorrer durante o processo de edição. Já o princípio da justiça questiona a equidade no acesso a essas terapias de alto custo, evitando que se tornem privilégio de poucos e ampliem desigualdades já existentes nos sistemas de saúde (CYRANOSKI *et al.*, 2016).

As regulações internacionais para a utilização clínica do CRISPR-Cas9 ainda estão em desenvolvimento, mas organismos como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a UNESCO têm enfatizado a necessidade de estruturas legais robustas e de supervisão ética rigorosa. Ensaaios clínicos com edição genética exigem aprovação de comitês de ética em pesquisa, protocolos detalhados de segurança e monitoramento prolongado dos participantes para detectar efeitos adversos a longo prazo. Além disso, agências reguladoras nacionais, como a ANVISA no Brasil e a FDA nos Estados Unidos, têm estabelecido critérios rígidos para garantir a qualidade e a rastreabilidade dos processos laboratoriais, especialmente em terapias que envolvem manipulação de células hematopoiéticas e imunológicas (CHEHELGERDI *et al.*, 2024).

Outro ponto importante é o tipo de intervenção, ex vivo ou in vivo. Na abordagem ex vivo, as células do paciente são coletadas, editadas em laboratório e reintroduzidas no organismo, permitindo maior controle e segurança. Já na edição in vivo, em que a modificação ocorre diretamente dentro do corpo, o risco de efeitos imprevisíveis é maior, exigindo protocolos ainda mais cautelosos. Em ambos os casos, a transparência no relato dos resultados e a responsabilidade na comunicação pública dos avanços científicos são essenciais para manter a confiança social e evitar interpretações equivocadas sobre os limites da tecnologia (HAAPANIEMI *et al.*, 2018).

Por fim, é indispensável abordar o tema da justiça global no acesso a terapias gênicas. O alto custo de desenvolvimento e aplicação dessas tecnologias pode acentuar desigualdades entre países e populações. Assim, políticas públicas devem garantir que o avanço científico se traduza em benefício coletivo, respeitando os direitos humanos e promovendo uma medicina mais inclusiva e ética. A consolidação de normas éticas e regulatórias claras e universais é, portanto, o caminho para que o CRISPR-Cas9 e outras formas de edição genética possam evoluir de maneira responsável, segura e equitativa, contribuindo efetivamente para o tratamento das neoplasias hematológicas e para o progresso da saúde global (HUMBERT *et al.*, 2021).

Avanços e perspectivas futuras

Nos últimos anos, a combinação entre terapia gênica e a tecnologia de edição de DNA CRISPR-Cas9 tem promovido avanços significativos no tratamento das neoplasias hematológicas. Além de permitir a correção de mutações genéticas, essa abordagem possibilita a modulação de células imunológicas e do microambiente tumoral, resultando em terapias mais precisas e eficazes. Triagens funcionais de alto rendimento com CRISPR em leucemias e linfomas vêm identificando novos alvos terapêuticos e vias de resistência tumoral, ampliando o potencial de tratamento dessas doenças. A integração da edição gênica com terapias celulares, como as células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T), representa uma das frentes mais promissoras, pois permite eliminar genes que favorecem rejeição, imunossupressão ou evasão tumoral, além de inserir características otimizadas nas células T para reconhecimento e destruição dos clones neoplásicos, superando limitações das CAR-T convencionais (GODBOUT *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços, a transição da edição gênica do laboratório para a prática clínica ain-

da enfrenta desafios. A entrega segura e eficiente do sistema às células-alvo, como a medula óssea e células tumorais residuais, continua sendo um obstáculo técnico, já que os vetores virais, nanopartículas e sistemas ribonucleoproteicos precisam de maior especificidade e menor toxicidade. Além disso, os efeitos fora do alvo (*off-target*), mosaicos genéticos e alterações imprevistas no genoma demandam rigorosos controles de segurança. Questões regulatórias, custos elevados e dificuldades de escalabilidade também limitam a adoção ampla dessas terapias (HUMBERT *et al.*, 2021).

Para o futuro, as perspectivas são extremamente promissoras. O aprimoramento de técnicas como a edição por bases (*“base editing”*), o *“prime editing”* e o desenvolvimento de variantes menores da enzima Cas devem ampliar a aplicabilidade clínica em hematologia. A personalização terapêutica surge como o próximo grande marco, combinando caracterização genômica individual, triagem funcional e modificação celular específica, permitindo tratamentos sob medida para cada subtipo de neoplasia hematológica. Além disso, pesquisas buscam aplicar a edição gênica diretamente *in vivo*, eliminando a necessidade de manipulação celular *ex vivo*, o que facilitaria o tratamento de doenças com envolvimento difuso da medula óssea (AUSSEL *et al.*, 2025).

Em síntese, a união entre terapia gênica e edição de DNA no contexto das neoplasias hematológicas representa uma fronteira inovadora e de enorme potencial terapêutico. Superadas as barreiras técnicas, de segurança e de acesso, essas tecnologias têm o poder de redefinir o padrão de tratamento, oferecendo possibilidades reais de remissão duradoura e até cura para pacientes que atualmente enfrentam prognósticos limitados. A próxima década promete consolidar um novo paradigma na hematologia, centrado na edição gênica, imunoterapia e medicina de precisão (HUMBERT *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

A análise da literatura revela que a terapia gênica e a edição genômica mediada pela CRISPR-Cas9 inauguram uma nova era no tratamento das neoplasias hematológicas, oferecendo soluções altamente específicas e potencialmente mais eficazes do que as terapias convencionais. A capacidade de modificar com precisão o DNA das células tumorais ou das células imunes representa um avanço sem precedentes na oncologia, permitindo a criação de terapias personalizadas, como as células CAR-T aprimoradas por edição genética, que já demonstram resultados expressivos em pacientes refratários.

Os progressos científicos, como o *Base Editing*, o *Prime Editing* e o desenvolvimento de nucleases de alta fidelidade, ampliam a segurança e a aplicabilidade da edição gênica, enquanto os avanços no entendimento genômico das neoplasias fortalecem o uso dessas tecnolo-

gias no contexto clínico. No entanto, limitações persistem, especialmente relacionadas aos efeitos off-target, ao risco de rearranjos genômicos, às dificuldades de entrega e às barreiras econômicas e regulatórias.

Dessa forma, embora a CRISPR-Cas9 se consolide como uma ferramenta revolucionária, seu uso clínico precisa ser acompanhado de rigorosas avaliações de segurança, otimização das técnicas de entrega e padronização ética. Com o contínuo investimento em pesquisa e com a integração de inteligência artificial, biotecnologia e imunoterapia, a tendência é que a edição gênica se torne cada vez mais segura, previsível e acessível, contribuindo para tratamentos mais precisos, eficazes e personalizados. Em síntese, a convergência entre terapia gênica, CRISPR e imunoterapia representa um marco promissor na busca por tratamentos capazes de transformar o prognóstico das neoplasias hematológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAYOUBI, A. M. *et al.* CRISPR-Cas9 system: a novel and promising era of gene therapy for beta-hemoglobinopathies, hematological malignancy, and hemophilia. *Annals of Hematology*, v. 103, n. 6, p. 1805–1817, 2024. DOI: 10.1007/s00277-023-05457-2.
- ASSIS, A. J. B. *et al.* Therapeutic applications of CRISPR/Cas9 mediated targeted gene editing in acute lymphoblastic leukemia: current perspectives, future challenges, and clinical implications. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, 1322937, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1322937.
- AUSSEL, C.; CATHOMEN, T.; FUSTER-GARCÍA, C. The hidden risks of CRISPR/Cas: structural variations and genome integrity. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, 7208, 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-62606-z.
- BEHROUZIAN FARD, G *et al.* CRISPR-Cas9: a prominent genome editing tool in the management of inherited blood disorders and hematological malignancies. *Current Research in Translational Medicine*, v. 73, n. 4, 103531, 2025. DOI: 10.1016/j.retram.2025.103531.
- BREITENBACH, T. M. *et al.* Avanços no tratamento de neoplasias hematológicas com terapias CAR-T: uma revisão de ensaios clínicos recentes. *Revista Eletrônica Acervo Saúde e Educação (REASE)*, v. 10, n. 8, p. 2216–2224, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i8.15324.
- CETIN, B. *et al.* Advancing CRISPR genome editing into gene therapy clinical trials: progress and future prospects. *Expert Review of Molecular Medicine*, v. 27, e16, 2025. DOI: 10.1017/erm.2025.10.
- CHEHELGERDI, M. *et al.* Comprehensive review of CRISPR-based gene editing: mechanisms, challenges, and applications in cancer therapy. *Molecular Cancer*, v. 23, n. 1, 9, 2024. DOI: 10.1186/s12943-023-01925-5.
- CYRANOSKI, D. Teste da edição gênica por CRISPR em seres humanos pela primeira vez. *Nature*, v. 539, n. 7630, p. 479, 2016. DOI: 10.1038/nature.2016.20988.
- FRANGOUL, H. *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *New England Journal of Medicine*, v. 384, n. 3, p. 252–260, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.
- GODBOUT, K.; TREMBLAY, J. P. Prime editing for human gene therapy: where are we now? *Cells*, v. 12, n. 4, 536, 2023. DOI: 10.3390/cells12040536.
- HAAPANIEMI, E. *et al.* A edição genômica por CRISPR–Cas9 induz uma resposta de dano ao DNA mediada por p53. *Nature Medicine*, v. 24, n. 7, p. 927–930, 2018. DOI: 10.1038/s41591-018-0049-z.
- HAZAFÁ, A. *et al.* CRISPR/Cas9: A powerful genome editing technique for the treatment of cancer cells with present challenges and future directions. *Life Sciences*, v. 263, 118525, 2020. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118525.
- HUMBERT, O *et al.* CRISPR/Cas9 for the treatment of haematological diseases: a journey from bacteria to the bedside. *British Journal of Haematology*, v. 192, n. 1, p. 33–49, 2021. DOI: 10.1111/bjh.16807.
- JINEK, M. *et al.* A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, v. 337, n. 6096, p. 816–821, 2012. DOI: 10.1038/s41375-022-01589-y.
- MEHRAVAR, M. *et al.* Utilization of CRISPR/Cas9 gene editing in cellular therapies for lymphoid malignancies. *Immunology Letters*, v. 226, p. 71–82, 2020. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.07.003.
- MENDES, L. M. C. *et al.* CRISPR-Cas9 gene editing and its therapeutic applications: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 8, e11513846681, 2024. DOI: 10.33448/rsd-v13i8.46681.
- PAWELCZAK, K. S. *et al.* Mecanismos de edição genômica por CRISPR-Cas9 a partir da biologia estrutural da reparação do DNA. *DNA Repair*, v. 91–92, p. 102871, 2020. DOI: 10.1016/j.dnarep.2020.102871.
- REN, X.-H. *et al.* A targeting delivery system for effective genome editing in leukemia cells to reverse malignancy. *Journal of Controlled Release*, v. 343, p. 645–656, 2022. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.02.012.

SAHU, S. *et al.* CRISPR-based precision medicine for hematologic disorders: advancements, challenges, and prospects. *Life Sciences*, v. 333, 122165, 2023. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122165.

STADTMAUER, E. A. *et al.* CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*, v. 367, n. 6481, eaba7365, 2020. DOI: 10.1126/science.aba7365.

ZHANG, X. *et al.* CAR-T cell therapy in hematological malignancies: current opportunities and challenges. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 927153, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.927153.