

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA EDIÇÃO GÊNICA PARA COMBATER O CÂNCER – USO DA CRISPR-CAS9

THERAPEUTIC POTENTIAL OF GENE EDITING TO COMBAT CANCER – USE OF CRISPR-CAS9

¹ANDREOTTI, Luiza; ²ATTI, Luciano Lobo; ³SILVA, Douglas Fernandes

^{1a3} Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos –
Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

INTRODUÇÃO: A edição gênica por meio da tecnologia CRISPR-Cas9 representa uma inovação significativa na biotecnologia, oferecendo estratégias terapêuticas promissoras no tratamento do câncer. Suas aplicações incluem o silenciamento de oncogenes, a reativação de genes supressores de tumor, a modulação do microambiente tumoral e o desenvolvimento de modelos pré-clínicos, contribuindo para a medicina de precisão e terapias personalizadas. **MATERIAL E MÉTODOS:** Este trabalho foi feito através de uma revisão narrativa da literatura, realizada com busca em bases de dados como PubMed, Lilacs, Scielo, Google Acadêmico, além de documentos do Conselho Regional e Conselho Federal de Biomedicina. A pesquisa ocorreu entre fevereiro e maio de 2025, considerando artigos, manuais e normativas em português, inglês e espanhol. Foram utilizados os termos: “tecnologias genéticas avançadas”, “história da CRISPR-Cas9”, “terapia celular e gênica”, “edição gênica”, “CRISPR-Cas9” e “tratamento câncer”. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A análise evidenciou o potencial da CRISPR-Cas9 para realizar edições genômicas precisas, permitindo intervenções terapêuticas inovadoras em oncologia. Destacou-se a importância do biomédico na condução de pesquisas, desenvolvimento de novas estratégias de entrega e avaliação da eficácia das terapias. Os desafios identificados incluem efeitos off-target, eficiência limitada do reparo homólogo, respostas imunes e barreiras na entrega gênica. Apesar disso, os avanços recentes em variantes enzimáticas e sistemas de entrega demonstram crescente segurança e aplicabilidade clínica. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A tecnologia CRISPR-Cas9 apresenta elevado potencial para transformar o tratamento oncológico, oferecendo abordagens precisas, individualizadas e menos tóxicas. A atuação do biomédico é essencial para o desenvolvimento, implementação e monitoramento dessas terapias, consolidando sua relevância na evolução da biomedicina e na expansão da medicina de precisão.

Palavras-Chave: CRISPR-Cas9; Terapia celular e gênica; Edição gênica; Câncer; Biomedicina.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gene editing using CRISPR-Cas9 technology represents a significant innovation in biotechnology, offering promising therapeutic strategies for cancer treatment. Its applications include silencing oncogenes, reactivating tumor suppressor genes, modulating the tumor microenvironment, and developing preclinical models, contributing to precision medicine and personalized therapies. **MATERIALS AND METHODS:** This work was conducted through a narrative review of the literature, searching databases such as PubMed, Lilacs, Scielo, Google Scholar, as well as documents from the Regional Council and Federal Council of Biomedicine. The research was conducted between February and May 2025, considering articles, manuals, and regulations in Portuguese, English, and Spanish. The terms used were: "advanced genetic technologies," "history of CRISPR-Cas9," "cell and gene therapy," "gene editing," "CRISPR-Cas9," and "cancer treatment." **RESULTS AND DISCUSSION:** The analysis highlighted the potential of CRISPR-Cas9 for precise genome editing, enabling innovative therapeutic interventions in oncology. The importance of biomedical professionals in conducting research, developing new delivery strategies, and evaluating the efficacy of therapies was highlighted. Challenges identified include off-target effects, limited homologous repair efficiency, immune responses, and barriers to gene delivery. Despite this, recent advances in enzyme variants and delivery systems demonstrate increasing safety and clinical applicability. **FINAL CONSIDERATIONS:** CRISPR-Cas9 technology has significant potential to transform cancer treatment,

offering precise, individualized, and less toxic approaches. Biomedical professionals are essential for the development, implementation, and monitoring of these therapies, consolidating their relevance in the evolution of biomedicine and the expansion of precision medicine.

Keywords: CRISPR-Cas9; Cell and gene therapy; Gene editing; Cancer; Biomedicine.

INTRODUÇÃO

O câncer permanece como uma das principais causas de mortalidade mundial, caracterizando-se pelo crescimento descontrolado de células malignas, com potencial invasivo e metastático (Instituto Nacional do Câncer, 2022). A compreensão dos mecanismos moleculares da oncogênese tem impulsionado o desenvolvimento de terapias-alvo (Tan; Tan, 2022). Nesse contexto, a edição gênica apresenta-se como estratégia promissora ao possibilitar alterações precisas no genoma e a correção de mutações associadas à carcinogênese (Coelho *et al.*, 2023).

Entre as ferramentas disponíveis, o sistema CRISPR-Cas9 destaca-se pela eficiência, versatilidade e precisão (Mishra *et al.*, 2023). Essa tecnologia permite a edição de sequências específicas, viabilizando desde a inativação de oncogenes até a modificação de células do sistema imune para intensificar a resposta antitumoral (Boumelha *et al.*, 2024; Thege *et al.*, 2022; Zhao *et al.*, 2021). Apesar do potencial, limitações como especificidade da edição, ocorrência de efeitos off-target e questões éticas e regulatórias ainda precisam de soluções (Shinwari; Tanveer; Khalil, 2017).

O conceito de CRISPR surgiu no final da década de 1980, quando foram descritas sequências repetidas no DNA de *Escherichia coli*. Posteriormente, identificou-se esse padrão em diversos microrganismos, sendo denominado CRISPR (Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas). Em 2012, elucidou-se sua função como mecanismo de defesa bacteriano e adaptou-se o sistema para a edição genética por meio da endonuclease Cas9 guiada por RNA (Siqueira, 2024; Carli; Souza; Pereira, 2017).

O CRISPR-Cas9 atua como “tesoura molecular”, reconhecendo sequências-alvo e promovendo quebras de fita dupla reparadas por junção de extremidades não homólogas (NHEJ) ou recombinação homóloga (HDR), possibilitando inserções, deleções ou substituições gênicas (Álvarez; Patarroyo, 2022; Mendes *et al.*, 2024). Sua aplicação abrange desde a correção de mutações hereditárias até intervenções

oncológicas, como silenciamento de genes pró-tumorais e identificação de novos alvos terapêuticos (Bresolin; Wiethölter; Kirsten, 2021).

Na oncologia, estudos demonstram que a edição do gene PD-1 em linfócitos T aumenta a atividade citotóxica contra células tumorais, ampliando perspectivas para imunoterapias (Biggi; Simioni, 2019). Entretanto, a imunogenicidade da proteína Cas9 representa desafio clínico relevante, já que respostas imunes pré-existentes foram identificadas em humanos saudáveis (Mengstie; Wondimu, 2021).

Além dos aspectos técnicos, preocupações éticas e de biossegurança incluem riscos de uso indevido, como a criação de linhagens humanas portadoras de doenças (Costa *et al.*, 2021). Isso reforça a necessidade de regulamentações rigorosas e uso responsável da tecnologia.

O câncer mantém-se entre as principais causas de mortalidade mundial, exigindo estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes. A tecnologia CRISPR-Cas9, ao possibilitar edições genômicas direcionadas, apresenta potencial para inativar oncogenes, restaurar genes supressores tumorais e modificar o microambiente tumoral, configurando-se como ferramenta promissora na medicina de precisão. Considerando a relevância científica e clínica dessa abordagem, este estudo, por meio de revisão narrativa, buscou analisar o potencial terapêutico do CRISPR-Cas9 no tratamento do câncer, abordando suas aplicações, limitações, desafios técnicos e implicações éticas, bem como as perspectivas para sua implementação clínica segura e eficaz.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi feito através de uma revisão narrativa da literatura, elaborada com o objetivo de reunir, analisar e sintetizar o conhecimento científico disponível sobre o potencial terapêutico da edição gênica por meio da tecnologia CRISPR-Cas9 no tratamento do câncer. A busca bibliográfica contemplou bases de dados acadêmicas, incluindo PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico. A pesquisa foi conduzida entre fevereiro e maio de 2025, utilizando como tema central “Potencial terapêutico da edição gênica para combater o câncer – uso da CRISPR-Cas9”. As palavras-chave empregadas incluíram: “tecnologias

genéticas avançadas”, “história da CRISPR-Cas9”, “terapia celular e gênica”, “edição gênica”, “CRISPR-Cas9” e “tratamento câncer”, associadas a termos complementares como “aplicação clínica”, “diagnóstico molecular” e “tratamento de doenças genéticas e genômicas”, a fim de ampliar o escopo da análise.

Foram selecionados artigos científicos publicados em português, inglês e espanhol, priorizando publicações em periódicos indexados e de relevância para a área biomédica. Excluíram-se estudos que não apresentavam relação direta com o tema ou que não atendiam aos critérios de qualidade científica estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa em CRISPR-Cas9 está em rápida evolução. Avanços na especificidade da edição, desenvolvimento de sistemas de entrega mais eficientes e a combinação com outras modalidades terapêuticas, como imunoterapias, podem ampliar suas aplicações clínicas. Ensaio clínicos em andamento fornecerão dados cruciais sobre a segurança e eficácia dessa abordagem no tratamento do câncer. A CRISPR-Cas9 representa uma revolução na medicina, que influencia de forma direta a biomedicina, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento do câncer por meio da edição precisa do genoma. Embora desafios técnicos e éticos persistam, os avanços contínuos na pesquisa podem consolidar essa tecnologia como uma ferramenta terapêutica eficaz contra diversas neoplasias.

MECANISMO DE AÇÃO DA CRISPR-CAS9

A tecnologia CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) corresponde a um sistema adaptativo de defesa mediado por RNA, presente em bactérias e arqueias, cuja função é proteger contra elementos genéticos exógenos, como bacteriófagos e plasmídeos (Cardoso; Siqueira, 2023). Esse mecanismo baseia-se na incorporação de fragmentos de DNA viral ao genoma bacteriano, formando uma memória imunológica nos loci CRISPR, o que permite reconhecer e neutralizar infecções subsequentes.

Entre os sistemas conhecidos, o CRISPR-Cas9 é o mais estudado, composto por três etapas: adaptação, na qual segmentos de DNA de fagos invasores são integrados

ao locus CRISPR como espaçadores; expressão, em que ocorre a transcrição da região CRISPR em pré-crRNA, regulada por sequência líder; e interferência, fase em que o crRNA maduro associa-se à endonuclease Cas9 para formar um complexo ribonucleoproteico capaz de reconhecer e clivar especificamente o DNA alvo, induzindo quebras de fita dupla (DSBs) e neutralizando a ameaça genética (Winter; Vilaça, 2021).

Após a clivagem, as células utilizam mecanismos endógenos de reparo, principalmente a junção final não homóloga (NHEJ) e o reparo direcionado por homologia (HDR). O HDR permite inserir sequências exógenas homólogas à região-alvo, viabilizando edições genômicas precisas. Já o NHEJ, embora propenso a mutações, pode ser explorado para a deleção de genes específicos, como oncogenes relacionados à tumorigênese (Cardoso; Siqueira, 2023).

A precisão do sistema resulta da orientação da enzima Cas9 por RNAs guias (gRNAs) que reconhecem sequências específicas do genoma, minimizando efeitos off-target e aumentando a segurança clínica (Alcantara *et al.*, 2019). Diferentemente da interferência por RNA (RNAi), que atua no silenciamento pós-transcricional, o CRISPR-Cas9 modifica diretamente o DNA, conferindo efeitos mais duradouros e específicos (Cardoso; Siqueira, 2023).

Na oncologia, a tecnologia possibilita o silenciamento de genes oncogênicos, a correção de mutações em genes supressores de tumor e a modificação de assinaturas genômicas próprias de células neoplásicas. Sua simplicidade operacional, elevada eficiência e precisão a posicionam como ferramenta estratégica no desenvolvimento de terapias personalizadas, capazes de superar limitações de tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, que apresentam menor seletividade e maior toxicidade sistêmica (Alcantara *et al.*, 2019; Cardoso; Siqueira, 2023).

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer é uma enfermidade de origem genômica, resultante de alterações em genes que controlam o crescimento, a divisão e a sobrevivência celular. Proto-oncogenes, que em condições fisiológicas estimulam o ciclo celular, podem sofrer mutações e converter-se em oncogenes, promovendo proliferação descontrolada (Graziano; Gonzalo, 2017). Já os genes supressores de tumor atuam na regulação

negativa da divisão celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose, sua inativação compromete a estabilidade genômica e favorece a tumorigênese (Bresolin; Wiethölter; Kirsten, 2021).

A tecnologia CRISPR-Cas9 destaca-se na oncologia por sua elevada precisão na edição genômica, possibilitando desde a criação de modelos tumorais *in vitro* até a identificação de alvos terapêuticos (Siqueira, 2024). Estudos demonstram que o silenciamento de genes pró-tumorais por CRISPR-Cas9 reduz a proliferação, migração e invasão celular, além de aumentar a apoptose e diminuir a viabilidade das células neoplásicas (Bresolin; Wiethölter; Kirsten, 2021).

Um exemplo relevante é o câncer do colo do útero, frequentemente associado à infecção persistente pelo Papilomavírus Humano (HPV). O sistema CRISPR-Cas9 pode direcionar a clivagem de oncogenes virais E6 e E7, cuja expressão desregula as proteínas supressoras p53 e pRb, induzindo apoptose das células tumorais (Siqueira, 2024). A redução desses oncogenes é potencializada quando associada a quimioterápicos, como a cisplatina, e pode atingir seletivamente células pré-cancerígenas.

Além do silenciamento de oncogenes, a tecnologia permite reativar genes supressores como o PTEN, que regula negativamente vias relacionadas à sobrevivência e migração celular. A utilização da variante dCas9 associada a ativadores transcricionais demonstrou restaurar a expressão de PTEN, inibindo processos oncogênicos (Moses *et al.*, 2019).

Outra aplicação envolve a modificação de células imunológicas, especialmente linfócitos T. A deleção do gene PDCD1 (PD-1) impede que células tumorais inibam a resposta imune, enquanto a introdução de receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) permite o reconhecimento e eliminação seletiva de células cancerígenas (Lopes, 2021).

O CRISPR-Cas9 também pode remodelar o microambiente tumoral. A ablação do gene KDM3A aumentou a sensibilidade de tumores resistentes à imunoterapia, modulando a expressão do receptor EGFR e promovendo maior atividade inflamatória de linfócitos T infiltrantes (Cardoso; Siqueira, 2023).

Quando associada a quimioterapia ou imunoterapia, a edição gênica demonstra efeito sinérgico, aumentando a eficácia terapêutica e reduzindo toxicidade sistêmica.

Essa capacidade de atuar sobre múltiplos alvos genéticos e imunológicos confirma o CRISPR-Cas9 como ferramenta estratégica e promissora no tratamento personalizado do câncer (Siqueira, 2024).

MODELOS PRÉ-CLÍNICOS E ENSAIOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO

Após resultados promissores em estudos pré-clínicos, a tecnologia CRISPR/Cas9 foi rapidamente incorporada ao cenário clínico, especialmente na oncologia. Desde 2016, diversos ensaios clínicos investigam seu uso na imunoterapia do câncer, com destaque para a via PD-1/PD-L1. Segundo Xu *et al.* (2021), ao menos dezoito estudos clínicos foram iniciados desde então, sendo oito voltados à modulação da proteína PD-1 (programmed cell death protein 1).

A PD-1, expressa em linfócitos T, B e células mieloides, interage com o ligante PD-L1 — frequentemente presente em células tumorais — promovendo inibição da resposta imunológica antitumoral e facilitando a evasão imune (Xu *et al.*, 2021). Por isso, constitui um alvo relevante na imunoterapia moderna.

O primeiro marco clínico ocorreu em 2016, com um ensaio de fase I na China (NCT02793856), no qual linfócitos T autólogos de pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC) foram editados por CRISPR/Cas9 para inativar o gene PDCD1, visando potencializar a resposta imune (Biggi; Simioni, 2019; Xu *et al.*, 2021). A desativação de PD-1 resultou em perda de expressão proteica, aumento da produção de citocinas inflamatórias e manutenção da capacidade proliferativa das células T.

Avanços subsequentes permitiram a aplicação em células CAR-T deficientes em PD-1, obtidas pela combinação de vetores lentivirais com CRISPR/Cas9. Essa abordagem reduziu em mais de 50% a expressão de PD-1, sem prejuízo da ativação celular, e promoveu eliminação tumoral completa em modelos murinos, quando administradas doses adequadas de células CAR-T (Biggi; Simioni, 2019).

Além do NSCLC, ensaios clínicos têm investigado o bloqueio de PD-1 em câncer de fígado (NCT04417764), próstata (NCT03525652), esôfago (NCT0308171) e neoplasias associadas ao vírus Epstein-Barr (NCT03044743) (Xu *et al.*, 2021).

A versatilidade do CRISPR/Cas9, capaz de realizar edições múltiplas com relativa facilidade técnica, posiciona a tecnologia como elemento-chave da medicina de precisão,

permitindo identificar vulnerabilidades genômicas específicas e desenvolver terapias personalizadas (Li *et al.*, 2020). Apesar do potencial, persistem desafios como efeitos off-target, respostas imunes contra Cas9 e limitações na entrega gênica. A superação desses obstáculos tende a consolidar o CRISPR/Cas9 como ferramenta estratégica para terapias oncológicas mais eficazes, seguras e individualizadas (Li *et al.*, 2020).

DESAFIOS, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS DA TECNOLOGIA CRISPR-CAS9 NA ONCOLOGIA

Desde sua descoberta, a tecnologia CRISPR/Cas9 transformou a engenharia genética, oferecendo uma plataforma precisa e versátil para edição genômica em diferentes organismos. Na oncologia, destaca-se tanto na elucidação de mecanismos moleculares quanto no desenvolvimento de terapias personalizadas (Cardoso; Siqueira, 2023). Sua alta especificidade na modificação de sequências-alvo a torna promissora no combate a diversas neoplasias (Yang *et al.*, 2021).

Apesar do potencial, persistem desafios técnicos relevantes. Entre eles, os efeitos fora do alvo (off-targets), resultantes de clivagens não intencionais pela Cas9, comprometem a segurança clínica. A especificidade é determinada pelo RNA guia (gRNA) e pelo motivo PAM, sendo que emparelhamentos imperfeitos podem induzir edição inespecífica. Ferramentas como *CCTop* e *Cas-OFFinder* auxiliam na previsão de off-targets, mas apresentam limitações diante de modificações epigenéticas e estruturas genômicas complexas (Yang *et al.*, 2021).

Para aumentar a precisão, desenvolvem-se variantes de alta fidelidade (*eSpCas9*, *HF-Cas9*, *HypaCas9*, *Sniper-Cas9*), nickases e sistemas de ativação condicional. O sequenciamento de nova geração (NGS) é essencial para identificar mutações indesejadas e validar a segurança genômica. Outro obstáculo é a baixa eficiência da recombinação homóloga (HDR), que pode ser otimizada por moléculas doadoras em ssDNA e moduladores químicos, embora possa ocorrer apoptose mediada por p53, especialmente em células-tronco. Tecnologias como *base editors* e *prime editors* permitem modificações pontuais sem induzir quebras duplas no DNA, reduzindo a instabilidade genômica (Yang *et al.*, 2021).

Respostas imunes contra proteínas bacterianas, como SpCas9 e SaCas9, também limitam a aplicação clínica. Essas proteínas podem ser reconhecidas como antígenos, desencadeando inflamação ou citotoxicidade. Alterações estruturais, como no domínio REC1 da Cas9, vêm sendo investigadas para reduzir a imunogenicidade (Nidhi *et al.*, 2021).

Alternativas incluem a Cas12a (Cpf1), que produz extremidades coesivas e não possui domínio HNH, além de variantes como BhCas12b e CeCas12a, que demonstram alta atividade e especificidade em células humanas (Bharathkumar *et al.*, 2022). A Cas13, voltada à edição e modulação de RNA, atua de forma reversível e independente de PAM, sendo promissora para terapias temporárias e diagnósticos moleculares (Bharathkumar *et al.*, 2022).

A entrega eficiente do sistema CRISPR continua sendo um desafio. Plasmídeos, vetores virais e complexos ribonucleoproteicos (RNPs) são empregados, cada qual com vantagens e limitações. A nanotecnologia tem avançado nesse campo, possibilitando encapsulamento, proteção e liberação controlada por nanopartículas. Lipossomas, polímeros catiônicos e copolímeros como PBAE e PAMAM aumentam a estabilidade e a eficiência de transfecção, enquanto nanopartículas inorgânicas, como folhas de fósforo preto, e estruturas como DNA nanoclews demonstram eficácia em modelos tumorais (Wang *et al.*, 2022; Xu *et al.*, 2021).

Apesar dos progressos, a edição genômica em humanos levanta questões éticas e de biossegurança. Riscos a longo prazo, alterações na linhagem germinativa, uso para aprimoramento genético e potenciais aplicações bélicas exigem regulamentação rigorosa, governança eficaz e debates públicos pautados na responsabilidade bioética e na segurança global (Costa *et al.*, 2021; Nidhi *et al.*, 2021).

POTENCIAL TERAPÊUTICO DA EDIÇÃO GÊNICA PARA COMBATER O CÂNCER E IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA DO BIOMÉDICO

O biomédico desempenha papel essencial na pesquisa e na aplicação clínica de terapias genéticas. Sua formação em biologia molecular, genética e técnicas laboratoriais permite atuar em laboratórios de biologia molecular, farmacogenômica, neurociência

translacional e terapia celular, áreas fundamentais para o avanço da terapia gênica (Conselho Federal de Biomedicina-CFBM, 2022).

De acordo com a Resolução CFBM nº 341/2021, o biomédico pode assumir responsabilidade técnica por processos industriais e serviços que envolvam biotecnologia, incluindo o manuseio de organismos vivos e componentes celulares, bem como o desenvolvimento de produtos e equipamentos biotecnológicos (Conselho Federal de Biomedicina-CFBM, 2021). A normativa reconhece, ainda, a atuação em genética e edição gênica. Complementarmente, a Normativa CFBM nº 001/2022 habilita o biomédico a atuar em Aconselhamento Genético, abrangendo contextos clínicos e laboratoriais pré-concepcional, pré-natal, pós-natal e em oncogenética (Conselho Federal de Biomedicina-CFBM, 2022).

No contexto das terapias genéticas, o biomédico contribui para o design e aprimoramento de estratégias de edição gênica, como CRISPR-Cas9, otimizando precisão e minimizando riscos de efeitos adversos (Bhattacharjee *et al.*, 2022). Também participa do desenvolvimento de plataformas de entrega, incluindo nanopartículas e vetores virais, essenciais para a eficácia em células humanas, promovendo avanços na medicina de precisão (Azeez *et al.*, 2024).

Além do desenvolvimento tecnológico, o biomédico avalia a eficácia das terapias, monitorando a resposta dos pacientes, detectando efeitos adversos e conduzindo ensaios clínicos para validar a viabilidade das intervenções em larga escala. Essa atuação permite identificar precocemente complicações, como mutações off-target ou resistência tumoral, possibilitando ajustes personalizados nos tratamentos. Assim, o biomédico integra equipes multidisciplinares para garantir que terapias baseadas em CRISPR-Cas9 sejam aplicadas de forma segura e eficaz.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tecnologia CRISPR-Cas9 constitui uma das inovações mais significativas da biotecnologia contemporânea, com impacto expressivo na oncologia. Sua capacidade de realizar edições genômicas precisas e duradouras possibilita estratégias terapêuticas avançadas, incluindo silenciamento de oncogenes, reativação de genes supressores de tumor e modificação de células imunocompetentes para intensificar a resposta

antitumoral. Evidências de estudos pré-clínicos e ensaios clínicos indicam seu potencial como plataforma eficaz para terapias personalizadas no tratamento do câncer. A aplicação clínica do CRISPR-Cas9, entretanto, enfrenta desafios relevantes, como efeitos fora do alvo (off-target), eficiência limitada da recombinação homóloga (HDR), respostas imunes adversas e limitações nos métodos de entrega gênica. Avanços recentes, como variantes de Cas9 com maior especificidade e a introdução de nucleases alternativas, como Cas12 e Cas13, ampliam a precisão e a segurança das intervenções genéticas. Nesse contexto, o biomédico exerce papel estratégico na implementação e aprimoramento das terapias baseadas em CRISPR-Cas9, pois a sua formação em biologia molecular, genética e biotecnologia permite desenvolver novas abordagens terapêuticas, conduzir diagnósticos moleculares precisos e avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos. Além disso, sua atuação em aconselhamento genético e educação dos pacientes assegura decisões éticas e fundamentadas. A integração da tecnologia CRISPR-Cas9 à medicina de precisão, aliada ao profissional biomédico, tem potencial para transformar a oncologia, promovendo tratamentos mais eficazes, individualizados e com menor toxicidade, redefinindo o cuidado a pacientes com câncer.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO pela oportunidade de aprendizado.

REFERÊNCIAS

ALCANTARA, R. L. DE *et al.* A TECNOLOGIA DE CRISPR-CAS9 NA TERAPIA GÊNICA DO CÂNCER DE PULMÃO. **REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS**, v. 5, n. 13, 11 dez. 2019.

AVELINO ÁLVAREZ, Jessica Paola; JULIÁN, Diego; PATARROYO, Rodríguez. **Revisión Edición genética mediante la técnica CRISPR-cas 9, uso de nanopartículas en Terapia génica.** [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11349/38684>>. Acesso em: 14 fev. 2025.

AZEEZ, Sarkar Sardar *et al.* Advances in CRISPR-Cas technology and its applications: revolutionising precision medicine. **Frontiers in Genome Editing**, v. 6, p. 1509924, 2024.

BHARATHKUMAR, Nagaraj *et al.* **CRISPR/Cas-Based Modifications for Therapeutic Applications: A Review. Molecular Biotechnology** Humana Press Inc., , 1 abr. 2022.

BHATTACHARJEE, Gargi *et al.* Current approaches in CRISPR-Cas9 mediated gene editing for biomedical and therapeutic applications. **Journal of Controlled Release**, v. 343, p. 703–723, 1 mar. 2022.

BIGGI, Alison Felipe Bordini; SIMIONI, Patricia Ucelli. Inhibition of PD-1 protein by the CRISPR-Cas9 method as antitumor therapy of non-small cell lung cancers. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 21, n. 1, p. 2–7, 6 jun. 2019.

BOUMELHA, Jesse *et al.* CRISPR-Cas9 Screening Identifies KRAS-Induced COX2 as a Driver of Immunotherapy Resistance in Lung Cancer. **Cancer Research**, v. 84, n. 14, p. 2231–2246, 15 jul. 2024.

BRESOLIN, Eduarda; WIETHÖLTER, Paula; KIRSTEN, Karina Schreiner. CRISPR: Edição genômica aplicada à Oncologia / CRISPR: Genomic editing applied to Oncology. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 90908–90927, 20 set. 2021.

CARDOSO, Winne Cunha; SIQUEIRA, Andrei Santos. POTENCIAL TERAPÊUTICO CONTRA O CÂNCER UTILIZANDO A TECNOLOGIA DE EDIÇÃO DE GENES CRISPR-CAS9: UMA REVISÃO DA LITERATURA. **Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 14, n. v14n2, p. 1, 2023.

CARLI, Gabriel José de; SOUZA, Tiago Alves Jorge de; PEREIRA, Tiago Campos. A revolucionária técnica de edição genética “CRISPR”. **Sociedade Brasileira de Genética**, v. 12, 2017.

COELHO, Matthew A. *et al.* Base editing screens map mutations affecting interferon- γ signaling in cancer. **Cancer Cell**, v. 41, n. 2, p. 288- 303.e6, 13 fev. 2023.

COSTA, M. M.; DE CAMPOS BRITO, T. M.; DE CASTRO, F. A. V. Discussões éticas para a tecnologia CRISPR-Cas9. **Episteme Transversalis**, v. 12, n. 2, 2021.

GRAZIANO, Simona; GONZALO, Susana. Mechanisms of oncogene-induced genomic instability. **Biophysical Chemistry**, v. 225, p. 49–57, 1 jun. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Acesso em: 21 abr. 2025.

LI, Hongyi *et al.* Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2020 5:1, v. 5, n. 1, p. 1–23, 3 jan. 2020.

LOPES, João Victor Belga Viana. Análise da utilização da técnica de CRISPCAS9 para o tratamento do câncer de pulmão. 2021.

MENDES, Luis Miguel Carvalho *et al.* Edição de genes CRISPR-Cas9 e suas aplicações terapêuticas: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 13, n. 8, p. e11513846681, 29 ago. 2024.

MENGSTIE, Misganaw Asmamaw; WONDIMU, Belay Zawdie. Mechanism and applications of crispr/ cas-9-mediated genome editing. **Biologics: Targets and Therapy** Dove Medical Press Ltd, , 2021.

MISHRA, Gauri *et al.* CRISPR-Cas9: A Potent Gene-editing Tool for the Treatment of Cancer. **Current Molecular Medicine**, v. 24, n. 2, p. 191–204, 15 fev. 2023.

MOSES, Colette *et al.* Activating PTEN Tumor Suppressor Expression with the CRISPR/dCas9 System. **Molecular Therapy Nucleic Acids**, v. 14, p. 287–300, 1 mar. 2019.

NIDHI, Sweta *et al.* Novel crispr–cas systems: An updated review of the current achievements, applications, and future research perspectives. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI AG, , 1 abr. 2021.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA-CFBM. 2021.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL CONSELHO FEDERAL DE BIOMEDICINA-CFBM. 2022.

SHINWARI, Zabta Khan; TANVEER, Faouzia; KHALIL, Ali Talha. Ethical Issues Regarding CRISPR Mediated Genome Editing. **Current Issues in Molecular Biology** 2018, Vol. 26, Pages 103-110, v. 26, n. 1, p. 103–110, 7 set. 2017.

TAN, Aaron C.; TAN, Daniel S. W. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients with Oncogenic Driver Molecular Alterations. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 6, p. 611–625, 20 fev. 2022.

THEGE, Fredrik I. *et al.* A Programmable in Vivo CRISPR Activation Model Elucidates the Oncogenic and Immunosuppressive Functions of MYC in Lung Adenocarcinoma. **Cancer Research**, v. 82, n. 15, p. 2761–2776, 1 ago. 2022.

WANG, Si Wei *et al.* Current applications and future perspective of CRISPR/Cas9 gene editing in cancer. **Molecular Cancer** BioMed Central Ltd, , 1 dez. 2022.

WINTER, B. C.. A.; VILAÇA, M. M. Edição genética humana por meio da técnica CRISPR-Cas9: apontamentos e reflexões a partir da bioética e do biodireito. **Revista Direitos Fundamentais e Alteridade**, v. 5, n. 2, p. 83-98, 2021.

XU, Xiaoyu *et al.* Nanotechnology-based delivery of CRISPR/Cas9 for cancer treatment. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 176, p. 113891, 1 set. 2021.

YANG, Yue *et al.* CRISPR/Cas: Advances, Limitations, and Applications for Precision Cancer Research. **Frontiers in Medicine** Frontiers Media S.A., , 3 mar. 2021.

ZHAO, Ziyi *et al.* Review of applications of CRISPR-Cas9 gene-editing technology in cancer research. **Biological Procedures Online** 2021 23:1, v. 23, n. 1, p. 1–13, 15 jul. 2021.