

CRISPR-CAS9 NO TRATAMENTO DE HEMOGLOBINOPATIAS: AVANÇOS TERAPÊUTICOS E DESAFIOS BIOÉTICOS

BORGES, LAS¹; ARAÚJO, GV¹; ARAÚJO, BS¹; SILVA, DR¹; MOURA, NIV².

¹Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG); ²Docente da Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG).

E-mail: luana.241216707@discente.uemg.br.

Introdução: CRISPR-Cas9 é uma tecnologia baseada em repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas associadas à proteína 9, que se consolidou como ferramenta central na medicina de precisão por permitir edição genômica dirigida para correção de mutações e modulação da expressão gênica. Entre as condições mais suscetíveis destacam-se as hemoglobinopatias, como anemia falciforme e talassemia beta, doenças monogênicas de elevada morbimortalidade e com limitação terapêutica. O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é a única alternativa curativa, porém restrita por barreiras imunológicas e escassez de doadores compatíveis. Nesse cenário, a edição gênica emerge como estratégia promissora, sobretudo pela indução da hemoglobina fetal, capaz de atenuar a fisiopatologia dessas doenças. **Objetivos:** Analisar os avanços recentes do sistema CRISPR-Cas9 no tratamento das hemoglobinopatias, bem como discutir limitações, riscos e implicações bioéticas. **Métodos:** Realizou-se revisão integrativa da literatura com estudos pré-clínicos, ensaios clínicos e revisões publicados entre 2020 e 2025, nas bases PubMed, SciELO e LILACS, incluindo publicações em português, inglês e espanhol, com foco em terapias gênicas para anemia falciforme e talassemia beta. **Discussão:** As estratégias terapêuticas incluem a edição de reguladores transcricionais, como BCL11A (gene associado à proteína 11A do linfoma de células B) e ZBTB7A (fator de transcrição com domínio de dedo de zinco e domínio BTB 7A), visando à reativação da hemoglobina fetal, além da correção direta do gene HBB (gene da cadeia beta da hemoglobina). Estudos clínicos recentes demonstram redução de eventos vaso-oclusivos e independência transfusional em parcela significativa dos pacientes. Persistem, contudo, desafios como risco de genotoxicidade por quebras de dupla fita no DNA, necessidade de mieloablação, altos custos e complexidade técnica. Outrossim, questões bioéticas envolvendo equidade de acesso e segurança a longo prazo permanecem em debate. **Conclusão:** A tecnologia CRISPR-Cas9 representa avanço significativo no tratamento das hemoglobinopatias, com potencial curativo e evidências crescentes de eficácia clínica. Entretanto, sua ampla incorporação depende da superação de barreiras técnicas, econômicas e éticas, bem como do aprimoramento de abordagens mais seguras, como a edição de bases e edição primária.

Palavras-chave: CRISPR-Cas9; Hemoglobinopatias; Anemia Falciforme; β -talassemia; Terapia Gênica.

Referências bibliográficas:

1. Demirci S, et al. CRISPR/Cas9 to induce fetal hemoglobin for the treatment of sickle cell disease. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2021 Oct;23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34729375/>
2. Dimitrievska M, et al. Revolutionising healing: gene editing's breakthrough against sickle cell disease. *Blood Rev.* 2024;65:101185. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38493007/>
3. Frati G, et al. Safety and efficacy studies of CRISPR-Cas9 treatment of sickle cell disease highlights disease-specific responses. *Mol Ther.* 2024;32(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39044427/>
4. Han JP, et al. In vivo delivery of CRISPR-Cas9 using lipid nanoparticles enables antithrombin gene editing for sustainable hemophilia A and B therapy. *Sci Adv.* 2022 Jan 21;8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35061543/>
5. Handgretinger R, Mezger M. An evaluation of exagamglogene autotemcel for the treatment of sickle cell disease and transfusion-dependent beta-thalassaemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2024 Sep 1;24(9):883–888. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39222044/>
6. Humbert O, Samuelson C, Kiem H. CRISPR/Cas9 for the treatment of haematological diseases: a journey from bacteria to the bedside. *Br J Haematol.* 2020 Jun 7;192(1):33–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32506752/>
7. Laurent M, et al. CRISPR-based gene therapies: from preclinical to clinical treatments. *Cells.* 2024 Jan 1;13(10):800. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38786024/>
8. Li C, et al. In vivo HSC prime editing rescues sickle cell disease in a mouse model. *Blood.* 2023 Feb 17;141(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36800642/>
9. Park SH, Bao G. CRISPR/Cas9 gene editing for curing sickle cell disease. *Transfus Apher Sci.* 2021 Jan 10;60(1):103060. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8049447/>
10. Parums DV. Editorial: first regulatory approvals for CRISPR-Cas9 therapeutic gene editing for sickle cell disease and transfusion-dependent beta-thalassemia. *Med Sci Monit.* 2024 Mar 1;30:e944204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38425279/>
11. Pavani G, et al. Correction of beta-thalassemia by CRISPR/Cas9 editing of the alpha-globin locus in human hematopoietic stem cells. *Blood Adv.* 2021 Feb 26;5(5):1137–1153. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33635334/>
12. Sharma A, et al. CRISPR-Cas9 editing of the HBG1 and HBG2 promoters to treat sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2023 Aug 31;389(9):820–832. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37646679/>

13. Tariq H, et al. CRISPR/Cas9 in the treatment of sickle cell disease and its comparison with traditional treatment approaches: a review. *Ann Med Surg.* 2024 Aug 14;86(10):5938–5946. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39359808/>