



# **Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas**

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

## **EDIÇÃO GÊNICA DE VARIANTES ONCOGÊNICAS DE KRAS POR CRISPR-CAS9 NO ADENOCARCINOMA PULMONAR: EVIDÊNCIAS PRÉ-CLÍNICAS E PERSPECTIVAS TRANSLACIONAIS**

**Marina de Andrade Feitosa<sup>1</sup>; Guilherme Amorim Cavalcanti<sup>1</sup>; Ana Clara Ralph Arruda<sup>1</sup>; Camila Silva Oliveira<sup>1</sup>; Ester Beatriz Ferreira Santiago<sup>1</sup>; João Lucas Albuquerque Miranda<sup>1</sup>; Miguel Arcanjo de Lima Gomes Mariano<sup>1</sup>; Irismara Sousa Silva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Liga Acadêmica de Edição Gênica em Oncologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia (DFF), Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Recife/PE*

**Email do autor principal:** marina.andradef@ufpe.br

**INTRODUÇÃO:** O adenocarcinoma pulmonar (LUAD), subtipo mais comum do câncer de pulmão, apresenta alta mortalidade, recorrência e prognóstico desfavorável. Seus principais drivers incluem EGFR, KRAS e ALK; no Ocidente, KRAS é o mais frequente e historicamente considerado *undruggable*. Como G12C, G12D e G12S apresentam respostas distintas, ainda faltam evidências comparativas sobre sua edição gênica. Hipotetiza-se que o direcionamento dessas variantes produza efeitos antitumorais diferentes, favorecendo terapias personalizadas. **OBJETIVOS:** Analisar evidências pré-clínicas da edição gênica de variantes oncogênicas de KRAS por CRISPR/Cas9 no LUAD, enfatizando impactos de progressão tumoral e potencial translacional. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo de revisão sistemática realizada nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), artigos em inglês (2018-2026) e descritores consultados no DeCS: “lung cancer” AND “K-ras Oncogene” AND “gene editing”. Incluídos estudos experimentais pré-clínicos, *in vitro* e *in vivo*, sendo excluídas revisões e pesquisas que não se enquadravam nos objetivos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A busca identificou 23 artigos, 6 no PubMed e 17 na BVS. Após excluir 2 revisões e 17 estudos fora do escopo, 4 foram analisados. No estudo 4, a edição de KRAS G12S via CRISPR-Cas9 em células A549 atingiu eficiência de até 90% e aumentou a apoptose em aproximadamente 3,6–3,7 vezes. No estudo 1, HiFiCas9 direcionado a KRAS G12C e G12D reduziu a viabilidade das linhagens H358 (67%), H1792 (26%), A427 (36%) e SK-LU-1 (32%), sem efeito significativo em H838 (KRAS selvagem). Nos estudos 2 e 3, o knockout de KRAS G12S em A549 reduziu migração celular, aumentou apoptose para 21,92% (2), diminuiu a ativação de ERK e AKT (2), inibiu proliferação, reduziu formação de colônias, induziu parada do ciclo celular na fase S e diminuiu KRAS G12S, p-AKT e p-ERK (3). *In vivo*, o estudo 4 utilizou camundongos NMRI-nu com xenoinxerto ortotópico A549-Luc, tratados por via intratraqueal com LNPs contendo Cas9/sgRNA anti-KRAS G12S, aumentando três vezes a apoptose tumoral. No estudo 1, camundongos NSG com xenoinxertos subcutâneos de H358 e A427, transduzidos com AdV-HiFiCas9 contra KRAS G12C/G12D, apresentaram redução tumoral de 63%





e 42%. No estudo 3, camundongos NCG com tumores A549 tratados com AdV-Cas9-sgG12S intratumoral tiveram redução do volume (46%) e peso tumoral (30%), sem efeito em H2228 (KRAS selvagem). Em conjunto, os estudos mostram que a inativação de KRAS G12S, G12C e G12D compromete a sobrevivência e o crescimento de células de LUAD, reforçando essas mutações como alvos promissores para CRISPR-Cas9. Contudo, a heterogeneidade dos modelos, as diferenças na entrega, a permanência de células não editadas e a ausência de resposta significativa em alguns experimentos dificultam a comparação e indicam que a eficácia in vivo depende da distribuição eficiente do sistema no tumor. **CONCLUSÃO:** Portanto, o KRAS mutado atua como driver oncogênico no LUAD, sua interrupção no DNA compromete a sinalização associada à viabilidade, proliferação e crescimento tumoral, reforçando o sistema CRISPR-CAS9 como estratégia promissora e complementar às terapias existentes. Contudo, ainda são necessários estudos sobre sobrevida, segurança, efeitos off-target e eficiência de entrega em modelos mais representativos, visando à aplicação translacional.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de pulmão. KRAS. Edição gênica.

**ÁREA TEMÁTICA:** Ciências Básicas em Saúde.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ÁLVAREZ-PÉREZ, J. C. et al. High-fidelity Cas9-mediated targeting of KRAS driver mutations restrains lung cancer in preclinical models. **Nature Communications**, v. 16, art. 7080, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62350-4>.

CHEN, S.; TRIKI, M.; CARNEIRO, S. P.; MERKEL, O. M. A novel micelleplex for tumour-targeted delivery of CRISPR-Cas9 against KRAS-mutated lung cancer. **Nanoscale**, v. 17, n. 11, p. 6604-6619, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1039/d4nr03471f>.

GAO, Q. et al. Selective targeting of the oncogenic KRAS G12S mutant allele by CRISPR/Cas9 induces efficient tumor regression. **Theranostics**, v. 10, n. 11, p. 5137-5153, 2020. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.42325>.

MARSCHHOFER, M. et al. Optimized lipid nanoparticles for pulmonary delivery of CRISPR/Cas9 targeting KRAS G12S in lung cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 391, p. 114607, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114607>

