v7.n8.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

EDIÇÃO GÊNICA VIA CRISPR-CAS9 NO TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS: PERSPECTIVAS CLÍNICAS E ÉTICAS PARA A PRÓXIMA DÉCADA

GENE EDITING VIA CRISPR-CAS9 IN THE TREATMENT OF CHRONIC DISEASES: CLINICAL AND ETHICAL PERSPECTIVES FOR THE NEXT DECADE

EDICIÓN GENÉTICA MEDIANTE CRISPR-CAS9 EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS: PERSPECTIVAS CLÍNICAS Y ÉTICAS PARA LA PRÓXIMA DÉCADA

Adolfo Edson Souza Paiva[1], Isis Souza Rabelo[2], Julia Bertotto[3], Chrystianne Ferreira da Silva Braz Cunha[4], Cauã Colle da Rosa[5], Fernando Malachias de Andrade Bergamo[6], Matheus Felipe de Oliveira Rossetti[7], Matheus Furtado Vieira[8], Elenito Bitencorth Santos[9], Samya Maria Andrade Alves[10]

e788660
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8660

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

O sistema CRISPR-Cas9 revolucionou a medicina translacional ao possibilitar a modificação genômica. Objetivo: Analisar o potencial terapêutico, o perfil de segurança molecular, os avanços nos sistemas de entrega tecidual e as implicações bioéticas associadas à aplicação das tecnologias CRISPR no manejo de doenças crônicas para a próxima década. Metodologia: Revisão integrativa da literatura baseada na estratégia PCC. Realizou-se um levantamento estruturado nas bases de dados PubMed e Lilacs/BVS abrangendo os últimos cinco anos, resultando em uma matriz central de 10 artigos altamente relevantes para a síntese analítica. Resultados e Discussão: As evidências demonstram avanços significativos no tratamento de hemoglobinopatias, com destaque para a aprovação do CASGEVY™. Ferramentas de segunda e terceira geração expandiram a segurança molecular em desordens metabólicas, neurodegenerativas, autoimunes e dermatológicas, mitigando quebras de fita dupla no DNA e minimizando efeitos *off-target*. Paralelamente, sistemas de entrega não virais, como nanopartículas lipídicas funcionalizadas, otimizaram o direcionamento tecidual. Todavia, barreiras imunológicas e a toxicidade dos regimes de condicionamento mieloablativo persistem como desafios clínicos importantes. Sob a perspectiva bioética, debates sobre a manipulação da linhagem germinativa, o risco de "eugenia de mercado" e os custos elevados impõem limites à justiça distributiva. Conclusão: As tecnologias CRISPR configuram-se como abordagens terapêuticas potenciais para patologias crônicas complexas. Contudo, a transição definitiva para a prática clínica rotineira depende da harmonização de marcos regulatórios mundiais, do desenvolvimento de métodos de vigilância clonal longitudinal de alta resolução e de estratégias que viabilizem a equidade no acesso global.

PALAVRAS-CHAVE: Edição Genômica. CRISPR-Cas9. Doenças Crônicas. Tratamento. Bioética.

[1] Graduado em Medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí.
[2] Graduada em Medicina pela Universidade de Vassouras.
[3] Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Paraná.
[4] Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Alfredo Nasser.
[5] Graduando em Farmácia pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões.
[6] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais.
[7] Graduando em Medicina pela Universidade de Rio Verde.
[8] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário São Lucas.
[9] Graduando em Medicina pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.
[10] Graduada em Enfermagem pela Universidade Estadual do Maranhão. Pós-graduada pela Universidade Federal do Maranhão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
The CRISPR-Cas9 system has revolutionized translational medicine by enabling precise genomic modification. Objective: To analyze the therapeutic potential, molecular safety profile, advances in tissue delivery systems, and the bioethical implications associated with the application of CRISPR technologies in the management of chronic diseases for the next decade. Methodology: Integrative literature review based on the PCC strategy. A structured search was performed in the PubMed and Lilacs databases covering the last five years, resulting in a central matrix of 10 highly relevant articles for the analytical synthesis. Results and Discussion: Evidence demonstrates significant progress in the treatment of hemoglobinopathies, notably the approval of CASGEVY™. Second and third-generation tools have expanded molecular safety in metabolic, neurodegenerative, autoimmune, and dermatological disorders, mitigating DNA double-strand breaks and minimizing off-target effects. In parallel, non-viral delivery systems, such as functionalized lipid nanoparticles, have optimized tissue targeting. However, immunological barriers and the toxicity of myeloablative conditioning regimens persist as important clinical challenges. From a bioethical perspective, debates on germline manipulation, the risk of "market eugenics," and high costs impose limits on distributive justice. Conclusion: CRISPR technologies are potential therapeutic approaches for complex chronic pathologies. Nevertheless, the definitive transition to routine clinical practice depends on the harmonization of global regulatory frameworks, the development of high-resolution longitudinal clonal surveillance methods, and strategies that enable global equitable access.

KEYWORDS: *Genome Editing. CRISPR-Cas9. Chronic Diseases. Treatment. Bioethics.*

RESUMEN
El sistema CRISPR-Cas9 revolucionó la medicina traslacional al posibilitar la edición genómica precisa. Objetivo: Analizar el potencial terapéutico, el perfil de seguridad molecular, los sistemas de administración tisular y las implicaciones bioéticas de las tecnologías CRISPR en enfermedades crónicas para la próxima década. Metodología: Revisión integrativa basada en la estrategia PCC. Se realizó una búsqueda estructurada en PubMed y Lilacs (últimos cinco años), seleccionando una matriz final de 10 artículos clave para la síntesis analítica. Resultados y Discusión: La evidencia muestra avances significativos en hemoglobinopatías, destacando la aprobación de CASGEVY™. Las herramientas de segunda y tercera generación mejoraron la seguridad en trastornos metabólicos, neurodegenerativos, autoinmunes y dermatológicos, reduciendo las roturas de doble cadena de ADN y minimizando efectos off-target. Asimismo, los sistemas no virales, como nanopartículas lipídicas funcionalizadas, optimizaron la direccionamiento tisular. Sin embargo, las respuestas inmunológicas y la toxicidad del acondicionamiento mieloablativo representan desafíos clínicos persistentes. En el ámbito bioético, la manipulación germinal, la "eugenesia de mercado" y los elevados costos limitan la justicia distributiva. Conclusión: Las tecnologías CRISPR constituyen un enfoque prometedor para patologías crónicas complejas. No obstante, su transición a la práctica clínica rutinaria requiere armonización regulatoria global, métodos de vigilancia clonal longitudinal y estrategias que garanticen equidad en el acceso.

PALABRAS CLAVE: *Edición Genómica. CRISPR-Cas9. Enfermedades Crónicas. Tratamiento. Bioética.*

INTRODUÇÃO

As últimas décadas testemunharam uma revolução no campo da medicina molecular, impulsionada pela transição de abordagens terapêuticas paliativas para estratégias de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

modificação gênica. No centro dessa mudança paradigmática encontra-se o sistema CRISPR-Cas (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*), uma plataforma de edição genômica adaptada do sistema imunológico procariótico que conferiu à ciência médica a capacidade de clivar, corrigir ou silenciar sequências nucleotídicas específicas (Rodríguez-Rodríguez *et al.*, 2019). A simplicidade de programação do RNA guia (sgRNA) e o amplo espectro da nuclease Cas9 permitiram o desenvolvimento de modelos terapêuticos inovadores, deslocando condições anteriormente consideradas intratáveis ou fatais da bancada laboratorial para as fases iniciais de triagem clínica à beira do leito (Humbert; Samuelson; Kiem, 2021).

Para contornar as limitações estruturais das nucleases clássicas, a engenharia biomédica contemporânea delineou ferramentas de segunda e terceira geração que expandem a versatilidade do ecossistema CRISPR-Cas9. Exemplificadas pelos editores de base e pelos editores primários (Cabré-Romans; Cuella-Martin, 2025; Far *et al.*, 2025), estas novas variantes atuam de forma complementar às nucleases tradicionais e mitigam desafios translacionais significativos, tais como eventos fora do alvo (*off-target*), rearranjos cromossômicos complexos e a indução de toxicidade celular mediada pela via p53, frequentemente discutidos na literatura recente (Yashooa *et al.*, 2026). Essas ferramentas contornam a necessidade de indução de quebras de fita dupla (DSB) no DNA, viabilizando a conversão química direta de nucleotídeos de forma altamente controlada, o que amplia substancialmente a margem de segurança biológica para o tratamento de erros inatos do metabolismo, hemoglobinopatias, distúrbios neurodegenerativos, dermatológicos e imunológicos.

Paralelamente aos avanços mecânicos, a consolidação clínica das terapias baseadas em CRISPR exige uma infraestrutura diagnóstica integrada de alta resolução e sistemas eficientes de entrega tecidual, capazes de ultrapassar barreiras biológicas complexas, como a hematoencefálica e a barreira cutânea (Rutkowska *et al.*, 2026; Hwang *et al.*, 2025). O advento de nanopartículas lipídicas (LNPs) funcionalizadas e vetores virais permitiu o direcionamento tecidos-específico, transformando a pele e o compartimento hematopoiético em alvos preferenciais para intervenções terapêuticas (Bhat; Garibyan, 2022).

Todavia, a recente aprovação comercial de terapias de edição genômica — exemplificada pelo *exagamglogene autotemcel* (CASGEVY™) — impõe desafios prementes de justiça distributiva e equidade no acesso, dado o impacto econômico das formulações de custo elevado e a complexidade logística de sua implementação em larga escala. Ademais, o rápido avanço destas tecnologias provoca discussões sobre dilemas bioéticos globais, desde o monitoramento longitudinal da dinâmica clonal de segurança até as incertezas inerentes à

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

manipulação da linhagem germinativa, cuja fundamentação ética permanece sob intenso debate (Gostimskaya, 2022).

Esta revisão, portanto, foi realizada mediante um levantamento integrativo que buscou unificar esses múltiplos eixos de inovação, provendo a comunidade acadêmica e médica com uma síntese crítica e imparcial sobre os horizontes de segurança e eficácia das plataformas de edição. Frente a este panorama científico, o presente estudo tem como objetivo analisar o potencial terapêutico, o perfil de segurança molecular, as inovações em sistemas de entrega e as implicações bioéticas associadas à aplicação das tecnologias CRISPR no manejo de doenças crônicas, delineando as perspectivas e os impactos estruturais projetados para a próxima década.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, um método de pesquisa que viabiliza a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis sobre uma determinada temática, concorrendo para o entendimento aprofundado do objeto investigado. Para garantir a reprodutibilidade e o rigor científico, o desenho desta investigação seguiu seis etapas distintas: formulação da pergunta norteadora; busca e seleção dos estudos primários nas bases de dados; extração de dados e categorização das produções; avaliação crítica dos artigos incluídos; síntese analítica dos resultados e apresentação da revisão.

A delimitação do escopo clínico e a construção da questão de pesquisa fundamentaram-se na estratégia PCC (População, Conceito e Contexto). Definiu-se como P (População): Pessoas com doenças crônicas. C (Conceito): Tecnologias CRISPR, abrangendo o potencial terapêutico, o perfil de segurança molecular, as inovações em sistemas de entrega e as implicações bioéticas. C (Contexto): Aplicação das tecnologias CRISPR no manejo de doenças crônicas, considerando as perspectivas de desenvolvimento e os impactos estruturais projetados para a próxima década. Dessa forma, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os potenciais efeitos terapêuticos, o perfil de segurança molecular, as inovações em sistemas de entrega e as implicações bioéticas das tecnologias CRISPR no manejo de doenças crônicas, bem como as perspectivas e os impactos estruturais projetados para a próxima década?”

As buscas bibliográficas foram conduzidas de forma sistematizada por meio do levantamento nas principais bases de dados da área da saúde: PubMed (National Library of Medicine) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) / BVS

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(Biblioteca Virtual em Saúde). Utilizou-se uma combinação de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), associados por operadores booleanos AND e OR, conforme a seguinte estratégia estruturada: *"(CRISPR-Cas Systems OR Gene Editing) AND (Therapeutics OR Clinical Trials) AND (Genetic Diseases, Inborn OR Neurodegenerative Diseases OR Autoimmune Diseases OR Skin Diseases)".*

Como critérios de inclusão, selecionaram-se artigos de revisão e ensaios clínicos publicados no período compreendido dos últimos cinco anos (2022-2026), redigidos nos idiomas inglês, português ou espanhol, que abordassem diretamente mecanismos de entrega, diagnósticos moleculares de vigilância e aplicações clínicas do CRISPR nos eixos temáticos delimitados. Foram excluídos relatos de caso isolados, editoriais, dissertações acadêmicas de repositórios não indexados e estudos que fugissem do escopo temático principal.

A busca inicial identificou 3448 artigos (3169 via PubMed e 279 via Lilacs). Após a aplicação dos critérios de inclusão e recorte temporal dos últimos cinco anos, o quantitativo reduziu-se para 1463 artigos (1279 via PubMed e 184 via Lilacs). Na etapa de triagem inicial, 586 manuscritos foram excluídos por duplicidade entre as bases de dados ou por apresentarem incompatibilidade com o escopo temático após a leitura dos títulos, restando 877 obras. Subsequentemente, a análise detalhada dos resumos e a verificação do delineamento metodológico levaram à exclusão de 794 artigos. Os 83 estudos remanescentes foram então submetidos à leitura na íntegra; nesta etapa, 73 manuscritos foram descartados por não atenderem integralmente aos critérios de elegibilidade. A amostra final foi composta por 10 artigos científicos, os quais formaram a matriz central de evidência clínica desta revisão. A Tabela 1 sintetiza as características fundamentais (autores, ano, título, metodologia, principais resultados e limitações) dos estudos eleitos para compor a base teórica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1

Autores, ano de publicação e título do trabalho	Metodologia do Estudo	Principais Resultados	Limitações Apontadas
Bhat; Garibyan, 2022. The Potential of CRISPR-Guided *Therapies in the Dermatology Clinic*	Artigo de revisão	Destaca o potencial das terapias baseadas em CRISPR para o tratamento de doenças cutâneas, com o objetivo de torná-las acessíveis.	Indica a necessidade de mais estudos para abordar as estratégias de administração para distúrbios que afetam todo o corpo (incluindo o envolvimento multiorgânico).
Cabré-Romans; Cuella-Martin, 2025. *CRISPR-dependent base editing as a therapeutic strategy for rare monogenic disorders*	Artigo de revisão	Explora a aplicação da edição de bases como uma abordagem terapêutica para doenças monogênicas raras.	Destaca que a aplicação terapêutica da edição de bases deve abordar considerações regulatórias e éticas complexas, com evidências de eficácia, segurança e reprodutibilidade antes da aprovação.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Far *et al.,* 2025. *CRISPR Technology in Disease Management: An Updated Review of Clinical Translation and Therapeutic Potential*	Revisão sistemática	Aborda os desenvolvimentos recentes e as aplicações clínicas do CRISPR em oncologia, distúrbios genéticos e neurológicos, doenças infecciosas, imunoterapia, diagnóstico e edição do epigenoma.	Afirma que desafios significativos permanecem, incluindo efeitos fora do alvo, metodologias de administração, respostas imunes e preocupações com a segurança genômica a longo prazo.
Gostimskaya, 2022. *CRISPR-Cas9: A History of Its Discovery and Ethical Considerations of Its Use in Genome Editing*	Artigo de revisão	Relata a história da descoberta do sistema CRISPR-Cas9 e suas aplicações atuais, incluindo as preocupações éticas sobre seu uso em humanos.	Discute que o desenvolvimento e a implementação de políticas socialmente responsáveis exigem equipes interdisciplinares para abordar problemas relacionados à edição da linhagem germinativa e à disponibilidade da terapia.
Greco; Cosentino; Marino, 2024. *The Italian breakthrough in CRISPR trials for rare diseases: a focus on beta-thalassemia and sickle cell disease treatment*	Artigo de revisão	Apresenta o protocolo CASGEVY™ na Itália, demonstrando potenciais benefícios na sua aplicação.	Aponta o risco de efeitos fora do alvo, grandes deleções imprevistas de DNA, potencial tumorigênese e a toxicidade associada ao condicionamento quimioterápico com bussulfano.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Humbert; Samuelson; Kiem, 2021. *CRISPR/Cas9 for the treatment of haematological diseases: a journey from bacteria to the bedside*	Artigo de revisão	Destaca o CRISPR/Cas9 como uma importante plataforma de edição genômica no campo das doenças hematológicas.	Evidencia que os desafios incluem os riscos de genotoxicidade resultantes da clivagem de DNA fora do alvo ou do rearranjo cromossômico e a eficácia subótima das estratégias de edição por reparo direcionado por homologia, o que limita as opções terapêuticas.
Hwang *et al.,* 2025. *CRISPR/Cas in dermatology: a scoping review of candidate diseases for clinical applications*	Revisão de escopo	Mostra que a tecnologia CRISPR/Cas oferece um possível potencial para tratar causas de muitas doenças dermatológicas, tornando-se uma ferramenta promissora para a dermatologia clínica.	Indica a necessidade de mais pesquisas para avaliar a segurança, eficácia e aplicações clínicas que possam fornecer soluções de longo prazo com menos efeitos colaterais que os tratamentos convencionais.
Lee et al., 2022. Genome Editing Using CRISPR-Cas9 and Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review	Artigo de revisão	Apresenta os potenciais genes-alvo para imunomodulação utilizando CRISPR-Cas9 em doenças autoimunes.	Alega que os principais desafios são efeitos *off-target*, baixa eficiência de edição, barreiras na administração *in vivo*, na modulação imune e poucas investigações clínicas em humanos.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Rutkowska *et al.*, 2026. *CRISPR-Cas9 Therapeutics in Early Clinical Development: Delivery and Molecular Diagnostics*	Artigo de revisão	Resume as terapias CRISPR-Cas9 em fase clínica nas áreas de oncologia, doenças monogênicas e distúrbios imunológicos, destacando as diferenças entre produtos celulares editados *ex vivo* e abordagens de edição genômica *in vivo*.	Aponta que ensaios padronizados e sensíveis, fluxos de trabalho baseados em risco para variantes estruturais/efeitos fora do alvo e relatórios harmonizados são essenciais para comparar programas entre diferentes modalidades e para apoiar a tomada de decisões regulatórias.
Yashooa *et al.*, 2026. *CRISPR-Cas technologies in neurodegenerative disorders: mechanistic insights, therapeutic potential, and translational challenges*	Artigo de revisão	Avalia as aplicações atuais do CRISPR/Cas em neurodegeneração, com ênfase em mecanismos de ação, resultados terapêuticos e viabilidade translacional.	Inclui como principais desafios a administração eficiente por meio da barreira hematoencefálica, respostas imunes, segurança a longo prazo e considerações éticas e regulatórias.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Mecanismo fundamental da edição gênica via CRISPR-Cas9

A tecnologia CRISPR-Cas9 deriva de um sistema imunológico adaptativo de procariontes, tendo sido adaptada para atuar como uma plataforma de edição genômica programável. O mecanismo fundamental baseia-se na formação de um complexo ribonucleoproteico constituído pela nuclease Cas9 e por um RNA guia, cuja função consiste em direcionar a enzima a sequências específicas de DNA por meio da complementaridade de bases nitrogenadas. Para que o reconhecimento do alvo ocorra, faz-se necessária a presença de um motivo adjacente ao protoespaçador (PAM), que sinaliza o local para a indução de uma quebra de fita dupla (DSB). Após a clivagem, os sistemas de reparo endógenos da célula são acionados: a Junção de Extremidades Não Homólogas (NHEJ), frequentemente associada ao silenciamento gênico por inserções ou deleções assistemáticas, ou o Reparo Direcionado por Homologia (HDR), que teoricamente permite a correção de mutações mediante o fornecimento de um molde de DNA exógeno (Rodríguez-Rodríguez *et al.*, 2019).

A transição das nucleases CRISPR-Cas9 convencionais para os editores de base (*Base Editors* - BEs) altera o paradigma fundamental da edição genômica: enquanto a Cas9 clássica

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

atua como uma nuclease que induz DSB, os BEs operam mediante a fusão de uma nuclease cataliticamente inativa (dCas9) ou *nickase* (nCas9) a uma enzima desaminase. Esse arranjo permite a conversão química direta de nucleotídeos por meio da desaminação catalítica de citosina em uracila ou de adenina em inosina sem romper a integridade estrutural da hélice de DNA (Cabré-Romans; Cuella-Martin, 2025). Ao dispensar a clivagem física da molécula, essa abordagem mitiga a ativação de vias de reparo propensas a erros, reduzindo a formação de rearranjos cromossômicos complexos e o estresse celular, fatores que podem comprometer a viabilidade de células editadas (Anzalone *et al.*, 2020). Assim, estas variantes oferecem uma precisão química que complementa o sistema tradicional, permitindo a correção pontual de mutações com maior segurança genômica.

3.2. Aplicabilidade em doenças metabólicas raras e erros inatos

No âmbito das doenças metabólicas, o fígado emerge como o órgão-alvo prioritário para a edição genômica, dada a sua elevada capacidade de captação de nanopartículas e papel central na homeostase sistêmica. As abordagens iniciais focaram no emprego de nucleases clássicas (CRISPR-Cas9) para a inativação ou correção de genes responsáveis por condições como a Tirosinemia e a Deficiência de Ornitina Transcarbamilase (OTC). Contudo, a dependência da indução de quebras de DSB e as limitações na eficiência do HDR em células hepáticas quiescentes impuseram desafios significativos à eficácia translacional dessas estratégias.

Para contornar as limitações das nucleases de primeira geração, a transição para tecnologias de alta precisão — BEs e *prime editors* — tem demonstrado resultados superiores. Na Fenilcetonúria (PKU), o emprego de editores de adenina na reversão da variante Pah R408W associou-se à normalização dos níveis séricos de fenilalanina e à atenuação de déficits comportamentais em modelos animais (Yin *et al.*, 2025). De forma análoga, a correção de mutações na Doença de Armazenamento de Glicogênio Tipo Ia (GSDIa) por meio de editores de citosina permitiu a restauração da homeostase glicêmica, consolidando-se como uma alternativa promissora à transitoriedade observada nas terapias de reposição enzimática tradicionais (Arnaoutova *et al.,* 2024).

Paralelamente ao refinamento das ferramentas de edição, o sucesso clínico dessas intervenções depende da otimização dos sistemas de entrega (*delivery*). A conjugação de nanopartículas lipídicas (LNPs) com ligantes de GalNAc (N-acetilgalactosamina) tem viabilizado o direcionamento específico aos hepatócitos em ensaios clínicos, como nos protocolos VERVE-102 e BEAM-302, focados na modulação do gene PCSK9 e na correção da deficiência de alfa-1

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

antitripsina (Packer *et al.*, 2022). Adicionalmente, para transpor as limitações de capacidade de empacotamento dos vetores virais AAV, têm sido aplicadas estratégias de divisão de carga baseadas em inteínas; essas proteínas conectoras promovem a reconstituição funcional da ferramenta de edição apenas no interior da célula-alvo, viabilizando a administração *in vivo* de sistemas complexos e ampliando a segurança biológica do protocolo.

3.3. Terapias gênicas hematológicas

A transição da terapia gênica convencional, que utiliza vetores lentivirais integrativos, para a edição precisa via CRISPR-Cas9 sugere uma redução nos riscos associados à mutagênese insercional. Conforme observado por Humbert, Samuelson e Kiem (2021), as células-tronco hematopoiéticas (HSPCs) são consideradas alvos promissores devido à sua multipotencialidade e autorrenovação, permitindo, teoricamente, que uma única edição seja propagada por todas as linhagens sanguíneas. O tratamento das beta-hemoglobinopatias, especificamente a Anemia Falciforme (AF) e a beta-talassemia, tem se destacado como o campo de maior aplicação clínica desta abordagem.

A estratégia de reativação da Hemoglobina Fetal (HbF) por meio do nocaute do intensificador eritroide BCL11A, via NHEJ, tem sido apontada como uma alternativa eficiente em HSPCs, considerando as limitações relacionadas às baixas taxas de HDR em células quiescentes (Humbert; Samuelson; Kiem, 2021). O protocolo CTX001 foi comercialmente batizado e aprovado como CASGEVY™ pelas agências reguladoras FDA e EMA em 2023, marcando a transição da tecnologia CRISPR-Cas9 da pesquisa básica para a prática clínica em larga escala (Frangoul *et al.*, 2021; Lima *et al.*, 2026). De acordo com Greco, Cosentino e Marino (2024), este protocolo utiliza a edição *ex vivo* de células-tronco hematopoiéticas (CD34+) para inativar o gene repressor BCL11A, visando a reativação da HbF e a correção do fenótipo patológico das hemoglobinopatias. Dados de acompanhamento clínico indicam que, em grupos de pacientes com Beta-talassemia Dependente de Transfusão (TDT), observou-se a independência transfusional em índices elevados por períodos superiores a 37 meses, enquanto pacientes com AF grave apresentaram, em geral, uma redução na recorrência de crises vaso-oclusivas (Frangoul *et al.*, 2024).

Apesar dos desfechos favoráveis, a avaliação da segurança a longo prazo e a sustentabilidade dos custos permanecem como pontos centrais para a próxima década. Greco, Cosentino e Marino (2024) observam que complicações relatadas em ensaios italianos, como o retardo no enxerto de neutrófilos, parecem estar associadas ao regime de condicionamento mieloablativo com bussulfano, em vez da ação da nuclease, o que tem incentivado a busca por

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

regimes de condicionamento menos genotóxicos (You *et al.*, 2019). Adicionalmente, o alto custo associado a estas terapias levanta discussões sobre o acesso universal, sugerindo que a viabilidade futura dessas intervenções possa depender do desenvolvimento de ecossistemas de inovação hospitalar e da transição para formas de administração *in vivo* que reduzam a complexidade infraestrutural necessária.

3.4. Tecnologias CRISPR-Cas em doenças neurodegenerativas

A aplicação das tecnologias CRISPR no Sistema Nervoso Central (SNC) tem se apresentado como uma nova fronteira terapêutica para condições neurodegenerativas. Conforme sistematizado por Yashooa *et al.* (2026), a integração da edição de bases e a edição primária, parece ampliar a versatilidade do sistema CRISPR em neurônios pós-mitóticos. Dada a natureza terminal desses neurônios e a sua reduzida capacidade de reparo celular eficiente, essas ferramentas de nova geração não apenas complementam as nucleases clássicas, mas são importantes para garantir a segurança genômica, minimizando danos — particularmente a DSB e o consequente estresse mediado por p53 — e evitando a indução de apoptose neuronal (Yashooa *et al.*, 2026).

Na Doença de Alzheimer (DA), estratégias pioneiras exploraram a inativação dos genes PSEN1 e BACE1 via nanocomplexos de CRISPR-Cas9, demonstrando potencial em reduzir a síntese de peptídeos Aβ42 e atenuar o declínio cognitivo em modelos *in vivo* (Konstantinidis *et al.*, 2022). Evoluindo dessas abordagens, estudos recentes têm priorizado técnicas de maior precisão. Aplicadas em células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) e organoides humanos, essas ferramentas permitiram a conversão do alelo de risco APOE4 nas variantes protetoras APOE3 ou APOE2, alcançando taxas de sucesso de até 42,3% e sugerindo avanços na restauração da homeostase lipídica neuronal (Rottner *et al.*, 2025).

Para a Doença de Parkinson (DP) e a Doença de Huntington (DH), as investigações focam no silenciamento de proteínas tóxicas. O emprego de CRISPRi (dCas9) tem permitido reduzir a superexpressão de alpha-sinucleína (SNCA), o que pode prevenir a formação de corpos de Lewy. No contexto da DH, sistemas Cas13d (CasRx) direcionados ao RNA surgem como uma possível alternativa segura ao tratamento do DNA genômico, permitindo a degradação seletiva do mRNA da huntingtina mutante (mHTT) sem comprometer o alelo selvagem; resultados preliminares em modelos animais indicam melhorias motoras sustentadas por até 8 meses (Morelli *et al.*, 2023; Yashooa *et al.*, 2026).

No âmbito da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), o cenário científico envolve a excisão de expansões hexanucleotídicas no gene C9orf72 e o silenciamento do SOD1 mutante via edição

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

de bases. Estudos recentes em modelos murinos sugerem que a administração de componentes CRISPR mediada por AAV9 pode promover aumentos na sobrevida e atrasos no início dos sintomas motores. A transposição da Barreira Hematoencefálica (BHE) continua sendo um desafio translacional relevante, sendo alvo de inovações em sistemas de entrega, como vetores AAV evoluídos — exemplificados pela variante AAV-PHP.eB, que amplia a transdução neuronal — e LNPs funcionalizadas com Transferrina, as quais buscam facilitar a entrega de cargas terapêuticas ao parênquima cerebral via transcitose (Attia *et al.*, 2021; Yashooa *et al.*, 2026).

3.5. Imunomodulação e edição gênica em doenças autoimunes

A aplicação de tecnologias baseadas em CRISPR-Cas9 no campo da autoimunidade tem sido investigada como uma estratégia para reequilibrar estímulos pró e anti-inflamatórios. Segundo revisão de Lee *et al.* (2022), um foco terapêutico reside na regulação de citocinas efetoras, como o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e a Interleucina-1 (IL-1), cujas expressões elevadas estão associadas a processos patológicos em diversas condições crônicas. Nesse contexto, o uso de variantes menores da Cas9, como a SaCas9 (derivada de *Staphylococcus aureus*), tem facilitado o empacotamento em vetores AAV, o que pode permitir a inativação *in vivo* de genes-alvo com maior especificidade (Lee *et al.*, 2022).

No âmbito da Artrite Reumatoide (AR) e do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a literatura enfatiza o papel da proteína TNFAIP3 (A20) como regulador imune. Pesquisas que empregaram CRISPR-Cas9 para manipular o polimorfismo de nucleotídeo único intergênico rs6927172 indicaram uma possível associação entre a redução na expressão dos genes OLIG3 e TNFAIP3 e a modulação da severidade da resposta autoimune. Expandindo o escopo das intervenções para além da manipulação direta de polimorfismos no DNA genômico, investigações recentes têm explorado o controle da expressão gênica em níveis pós-transcricionais como um mecanismo adicional de regulação inflamatória. Nesse contexto, a função mediada por RNAs não codificantes (ncRNAs) tem sido examinada; estudos experimentais observaram que a inativação do microRNA miR-155 em macrófagos esteve associada a uma redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que a edição de ncRNAs pode constituir uma via complementar para a modulação de quadros de inflamação crônica (Jing *et al.*, 2015).

Para a Doença Inflamatória Intestinal (DII), os estudos translacionais têm se concentrado no eixo Janus Quinase (JAK2) e em componentes da barreira intestinal. Experimentos mediados por CRISPR identificaram que variantes no gene PTPN2 podem resultar em hiperfosforilação de STAT3, processo que tem sido correlacionado à exacerbação da fibrose intestinal em pacientes

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

com Doença de Crohn (Lee *et al.*, 2022). No caso da psoríase, abordagens tecnológicas têm explorado a edição de epítopos imunogênicos. O silenciamento do gene ERAP1 em modelos celulares demonstrou potencial em reduzir a imunogenicidade dos melanócitos e a ativação de proteínas autoantigênicas, como a ADAMTSL5, mitigando o fenótipo psoriático (Arakawa *et al.*, 2019).

Além disso, a integração de iPSCs e Células-tronco Mesenquimais (MSCs) com o CRISPR-Cas9 tem permitido o desenvolvimento de estratégias de bioengenharia tecidual. Conforme reportado por Lee *et al.* (2022), iPSCs editadas para expressar o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra) demonstraram capacidade de atenuar a degradação da cartilagem articular em modelos de osteoartrite autoimune. No Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), a edição genética em MSCs tem sido utilizada para otimizar a ativação endógena de fatores de transcrição pancreáticos e receptores de quimiocinas. Tais MSCs, após diferenciação em células produtoras de insulina, mantêm propriedades imunomoduladoras que podem ser relevantes para protocolos de transplante (Gerace *et al.*, 2017).

3.6. Avanços do CRISPR em dermatologia

A acessibilidade da pele posiciona a dermatologia como um campo promissor para aplicações translacionais das tecnologias CRISPR-Cas9. Segundo Bhat e Garibyan (2022), o potencial terapêutico dessas terapias concentra-se em três eixos principais: genodermatoses — frequentemente caracterizadas por mutações em um único gene, como a Epidermólise Bolhosa (EB) e a ictiose congênita —, distúrbios inflamatórios e infecções bacterianas. Dentro deste espectro, a revisão exploratória de Hwang *et al.* (2025) aponta que o interesse clínico recai sobre doenças monogênicas raras, com ênfase na EB, onde estudos experimentais indicam que o uso de HDR e edição pode atenuar mutações em genes como COL7A1, LAMB3 e COL17A1, restaurando a ancoragem dermoepidérmica e a integridade tecidual em modelos 3D e xenoenxertos (Bischof *et al.*, 2022). Particularmente na EB distrófica recessiva (RDEB), a excisão do éxon 80 via ribonucleoproteínas (RNPs) tem demonstrado resultados na estabilização de fibrilas de colágeno tipo VII (Bonafont *et al.*, 2019; Hong *et al.*, 2022). Adicionalmente, distúrbios inflamatórios crônicos, como a dermatite atópica (DA), também têm sido investigados, dada a crescente elucidação das mutações associadas à sua patogênese (Wan; Pan; Ping, 2021).

Além das patologias estruturais, pesquisas têm explorado o tratamento de condições inflamatórias e infecciosas resistentes. O silenciamento do inflamassoma NLRP3, viabilizado por adesivos de microagulhas, apresentou redução da hiperplasia epidérmica em modelos experimentais de psoríase e DA. Em estudos murinos, a coadministração de Cas9 direcionado

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ao NLRP3 com dexametasona promoveu redução do edema e da infiltração de mastócitos, superando, em alguns parâmetros, os resultados observados em monoterapia com Cas9-NLRP3 ou corticoide isolado. No âmbito infeccioso, ferramentas como a CRISPR-Cas13a têm sido avaliadas para detecção rápida de Treponema pallidum e inibição da replicação viral (HSV-1 e HPV), demonstrando potencial como alternativa diagnóstica e terapêutica à PCR (Wan; Pan; Ping, 2021).

A aplicação de sistemas CRISPR/Cas em infecções bacterianas da pele, incluindo patógenos como *Staphylococcus aureus* (inclusive cepas resistentes como MRSA) e *Pseudomonas aeruginosa*, constitui uma área de interesse clínico crescente (Bhat; Garibyan, 2022). Tais terapias antimicrobianas mediadas por CRISPR poderiam, em teoria, oferecer alternativas para pacientes refratários aos antibióticos convencionais ou que apresentam histórico de hipersensibilidade a tratamentos padrão. Apesar do potencial, Hwang *et al.* (2025) enfatizam os desafios técnicos relacionados à entrega e segurança das intervenções. Embora a eletroporação alcance alta eficiência, o trauma celular associado tem motivado a investigação de sistemas não virais, como as LNPs. Essas estruturas viabilizam o desenvolvimento de terapias tópicas com capacidade de carga superior aos vetores AAV, o que pode mitigar riscos de imunogenicidade e mutagênese insercional (Guri-Lamce *et al.*, 2024; Ain *et al.*, 2021).

3.7. Diagnóstico molecular e vigilância genômica em terapias CRISPR

A viabilidade clínica das terapias baseadas em CRISPR-Cas9 parece estar intrinsecamente associada a uma infraestrutura diagnóstica molecular que transcende a simples confirmação do genótipo. Conforme discutido por Rutkowska *et al.* (2026), o monitoramento clínico pode ser estruturado em três eixos principais: a quantificação da edição no alvo (*on-target*), a detecção de efeitos fora do alvo (*off-target*) em todo o genoma e a vigilância longitudinal da dinâmica clonal. Tal rigor tem sido apontado como fundamental para os Produtos Medicinais de Terapia Avançada (ATMPs), cenário no qual a edição genômica é frequentemente observada não como um evento binário, mas como uma distribuição heterogênea de alelos e subprodutos (Rutkowska *et al.*, 2026).

Na quantificação do alvo, o Sequenciamento de Nova Geração (NGS) baseado em *amplicons* e a ddPCR têm sido amplamente utilizados para estimar a frequência de edição e a estabilidade dos alelos em compartimentos celulares de longa duração, como as HSPCs. No entanto, Rutkowska *et al.* (2026) indicam que abordagens de NGS com leituras curtas podem, por vezes, subestimar resultados complexos, como grandes deleções ou rearranjos estruturais capazes de remover sítios de ligação de *primers*. Diante desses desafios, tecnologias de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

sequenciamento de leitura longa (*Oxford Nanopore* ou *PacBio HiFi*) têm ganhado relevância como métodos de referência para a identificação de variações estruturais e eventos de cromotripsia - fenômeno caracterizado pela fragmentação de um cromossomo seguida de seu rearranjo disfuncional - que podem afetar a integridade genômica (Smolka *et al.*, 2024; Leibowitz *et al.*, 2021).

No que tange à segurança *off-target*, a avaliação tem se deslocado de predições *in silico* para métodos empíricos baseados em células, tais como GUIDE-seq e CHANGE-seq, que permitem um mapeamento mais abrangente de quebras de fita dupla antes da aplicação clínica (Lazzarotto *et al.*, 2020). No acompanhamento a longo prazo, diretrizes vigentes de órgãos reguladores, como a FDA e EMA, orientam a vigilância do desvio clonal por períodos de até 15 anos — particularmente em terapias *ex vivo* como o CASGEVY — visando a detecção precoce de clones com possíveis mutações oncogênicas não intencionais (Chapman *et al.*, 2023; Rutkowska *et al.*, 2026). Em última análise, a integração de biomarcadores farmacodinâmicos ao diagnóstico molecular de precisão tende a ser determinante para a definição da janela terapêutica e do perfil de segurança dessas intervenções na próxima década.

3.8. Segurança e barreiras bioéticas na prática clínica

Um desafio clínico significativo reside na toxicidade dos regimes de condicionamento, conforme apontado por Humbert, Samuelson e Kiem (2021). O uso atual de quimioterapia genotóxica para a abertura de nichos na medula óssea contrasta com a precisão da edição gênica, o que tem motivado o desenvolvimento de métodos de condicionamento não genotóxicos, como os Conjugados Anticorpo-Fármaco (ADCs) anti-CD117, que visam eliminar seletivamente as HSPCs residentes sem causar danos sistêmicos amplos (Kwon *et al.*, 2019). Adicionalmente, a administração *in vivo* levanta preocupações sobre a imunidade preexistente contra a proteína Cas9. Estimativas indicam que uma parcela significativa da população apresenta anticorpos anti-Cas9 decorrentes de exposição prévia a *S. pyogenes* e *S. aureus*, o que pode comprometer a eficácia terapêutica ou desencadear respostas inflamatórias (Charlesworth *et al.*, 2019).

No âmbito bioético, a tecnologia CRISPR-Cas9 impulsionou debates sobre a urgência de marcos regulatórios. A clivagem central reside na distinção entre edições somáticas — geralmente aceitas por restringirem-se ao paciente — e germinativas, que introduzem alterações hereditárias. Estas últimas enfrentam críticas devido aos impactos no patrimônio genético da espécie, incertezas sobre o consentimento de gerações futuras e riscos associados ao mosaicismo genético (Gostimskaya, 2022). O histórico de ensaios clínicos controversos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

evidencia que a técnica ainda enfrenta desafios quanto à segurança plena contra mutações *off-target* (Musunuru, 2019).

Além disso, o cenário atual tem se voltado para a discussão sobre Justiça Genética e equidade. Os custos elevados das terapias sugerem riscos de "eugenia de mercado", em que o acesso limitado a uma elite socioeconômica poderia exacerbar desigualdades biológicas entre diferentes contextos econômicos (Humbert; Samuelson; Kiem, 2021). Além disso, a bioética discute a fronteira entre terapia e aprimoramento (*enhancement*), uma vez que a versatilidade do CRISPR pode suscitar pressões sociais para a edição de características poligenéticas, desafiando princípios estabelecidos na Declaração de Helsinque e no Relatório Belmont (Gostimskaya, 2022).

Para viabilizar a translação definitiva da bancada para a prática clínica, pesquisadores têm buscado superar limitações cinéticas e estruturais das nucleases de primeira geração. A engenharia de proteínas tem priorizado o desenvolvimento de variantes de alta fidelidade projetadas para minimizar a clivagem inespecífica e, consequentemente, reduzir preocupações sobre oncogênese secundária por efeitos *off-target*. Paralelamente, o sucesso terapêutico a longo prazo parece depender da otimização farmacocinética dos veículos de entrega. Far *et al.* (2025) destacam que a transição para sistemas de entrega transitórios, como complexos de RNPs encapsulados em nanopartículas biodegradáveis e lipossomas funcionais, visa mitigar a imunogenicidade associada à persistência da expressão de vetores virais. Essa estratégia não apenas restringe a atividade da nuclease à janela temporal necessária para a edição, mas também amplia a capacidade de carregamento de macromoléculas complexas, consolidando os pilares de segurança necessários para os ATMPs (Far *et al.*, 2025).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa sugere que a tecnologia CRISPR-Cas9 e suas plataformas derivadas, como os editores de base e primários, deixaram de ser ferramentas restritas ao desenho experimental laboratorial para se tornarem abordagens terapêuticas potencialmente benéficas em diversas patologias. A análise dos dados indica que a convergência entre o refinamento molecular das nucleases e o desenvolvimento de sistemas de entrega tecidos-específicos, a exemplo de nanopartículas lipídicas funcionalizadas e variantes engenheiradas de vetores virais, tem viabilizado avanços nos eixos hematológico, metabólico, neurodegenerativo, imunológico e dermatológico. Esses desfechos, fundamentados em modelos translacionais e em

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ensaios clínicos pioneiros, parecem apontar para uma mudança no manejo de condições crônicas anteriormente consideradas refratárias às intervenções farmacológicas tradicionais.

No entanto, a transição definitiva dessas plataformas para a prática clínica rotineira parece condicionada à superação de desafios técnicos e biológicos ainda persistentes. As evidências avaliadas sugerem que, embora ferramentas de segunda e terceira geração minimizem os riscos de DSB e rearranjos genômicos complexos, a vigilância longitudinal contra efeitos fora do alvo e o monitoramento da dinâmica clonal a longo prazo continuam a demandar metodologias diagnósticas moleculares de alta resolução. Adicionalmente, as barreiras imunológicas, expressas na imunidade preexistente contra proteínas Cas, e os riscos associados aos regimes de condicionamento mieloablativo representam variáveis críticas que necessitam de otimização contínua para assegurar um perfil de segurança biológica sustentável em nível sistêmico.

Sob a perspectiva bioética e regulatória para a próxima década, o cenário atual indica a necessidade urgente de harmonização de marcos normativos globais que delimitem as fronteiras entre a intervenção somática com finalidade terapêutica e a manipulação germinativa ou para fins de aprimoramento estético e biológico. A sustentabilidade socioeconômica destas tecnologias também constitui um ponto central de discussão, dado que o elevado custo financeiro associado às primeiras formulações aprovadas pode atuar como um fator de exclusão em sistemas de saúde de países em desenvolvimento. Conclui-se, portanto, que o pleno potencial das tecnologias CRISPR na medicina contemporânea dependerá não apenas da sofisticação de sua mecânica enzimática, mas do estabelecimento de ecossistemas de inovação integrados, que promovam a equidade no acesso, o rigor regulatório e a segurança molecular continuada dos pacientes. Além disso, faz-se necessário ampliar o escopo de discussões por meio de estudos em seres humanos, a fim de investigar os efeitos a longo prazo e potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS

AIN, Q. U. *et al.* Gene delivery to the skin – how far have we come? **Trends in Biotechnology**, v. 39, n. 5, p. 474-487, 2021.

ANZALONE, A. V. *et al.* Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. **Nature Biotechnology**, v. 38, p. 824-844, 2020.

ARAKAWA, A. *et al.* ERAP1 regulates the risk for psoriasis through affecting immunogenicity of melanocytes and the psoriatic autoantigen ADAMTS-like protein 5. **Experimental Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 288-297, 2019.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ARNAOUTOVA, I. *et al.* Base editing corrects metabolic abnormalities in a humanized mouse model for glycogen storage disease type Ia. **Nature Communications**, v. 15, p. 9729, 2024.

ATTIA, S. A. *et al.* Modification of nanoparticles with transferrin for targeting to brain tissues. **Methods in Molecular Biology**, v. 2244, p. 49-56, 2021.

BHAT, P.; GARIBYAN, L. The potential of CRISPR-guided therapies in the dermatology clinic. **JID Innovations**, v. 2, n. 2, p. 100103, 2022.

BISCHOF, J. *et al.* Dual-nuclease-mediated COL17A1 restructuring in junctional epidermolysis bullosa. **Molecular Therapy**, v. 30, n. 8, p. 2680-2692, 2022.

BONAFONT, J. *et al.* Clinically relevant correction of recessive dystrophic epidermolysis bullosa by dual RNA-guided CRISPR/Cas9. **Molecular Therapy**, v. 27, n. 5, p. 986-998, 2019.

CABRÉ-ROMANS, J. J.; CUELLA-MARTIN, R. CRISPR-dependent base editing as a therapeutic strategy for rare monogenic disorders. **Frontiers in Genome Editing**, v. 7, p. 1553590, 2025.

CHAPMAN, M. S. *et al.* Clonal selection of hematopoietic stem cells after gene therapy for sickle cell disease. **Nature Medicine**, v. 29, n. 12, p. 3175-3183, 2023.

CHARLESWORTH, C. T. *et al.* Identification of preexisting adaptive immunity to Cas9 proteins in humans. **Nature Medicine**, v. 25, p. 249-254, 2019.

FAR, B. F. *et al.* CRISPR technology in disease management: an updated review of clinical translation and therapeutic potential. **Cell Proliferation**, v. 58, n. 11, p. e70099, 2025.

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.

FRANGOUL, H. *et al.* Exagamglogene autotemcel for severe sickle cell disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 18, p. 1649-1662, 2024.

GERACE, D. *et al.* CRISPR-targeted genome editing of mesenchymal stem cell-derived therapies for type 1 diabetes: a path to clinical success? **Stem Cell Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 62, 2017.

GOSTIMSKAYA, I. CRISPR-Cas9: A history of its discovery and ethical considerations of its use in genome editing. **Biochemistry (Moscow)**, v. 87, n. 8, p. 777-788, 2022.

GRECO, F.; COSENTINO, M.; MARINO, F. The Italian breakthrough in CRISPR trials for rare diseases: a focus on beta-thalassemia and sickle cell disease treatment. **Frontiers in Medicine**, v. 11, p. 1356578, 2024.

GURI-LAMCE, I. *et al.* Lipid nanoparticle-mediated topical gene editing therapies: “gene creams” for genetic skin diseases? **British Journal of Dermatology**, v. 190, n. 5, p. 617-627, 2024.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HONG, S. A. *et al.* Therapeutic base editing and prime editing of COL7A1 mutations in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. **Molecular Therapy**, v. 30, n. 8, p. 2664-2679, 2022.

HUMBERT, O.; SAMUELSON, C.; KIEM, H. P. 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.

HWANG, J. *et al.* CRISPR/Cas in dermatology: a scoping review of candidate diseases for clinical applications. **JAAD International**, v. 5, p. 71-81, 2025.

JING, W. *et al.* CRISPR/CAS9-Mediated genome editing of miRNA-155 inhibits proinflammatory cytokine production by RAW264.7 Cells. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1-7, 2015.

KONSTANTINIDIS, E. *et al.* CRISPR-Cas9 treatment partially restores amyloid-β 42/40 in human fibroblasts with the Alzheimer's disease PSEN1 M146L mutation. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 28, p. 450-461, 2022.

KWON, H. S. *et al.* Anti-human CD117 antibody-mediated bone marrow niche clearance in nonhuman primates and humanized NSG mice. **Blood**, v. 133, n. 19, p. 2104-2108, 2019.

LAZZAROTTO, C. R. *et al.* CHANGE-seq reveals genetic and epigenetic effects on CRISPR-Cas9 genome-wide activity. **Nature Biotechnology**, v. 38, n. 11, p. 1317-1327, 2020.

LEE, M. H. *et al.* Genome editing using CRISPR-Cas9 and autoimmune diseases: a comprehensive review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1337, 2022.

LEIBOWITZ, M. L. *et al.* Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR-Cas9 genome editing. **Nature Genetics**, v. 53, n. 6, p. 895-905, 2021.

LIMA, I. J. E. A. *et al.* Terapia CRISPR-Cas9 na anemia falciforme e β-talassemia: evidências clínicas e pré-clínicas em uma revisão sistemática. **REVISA**, v. 15, n. Esp.4, p. 61-67, 2026.

MORELLI, K. H. *et al.* An RNA-targeting CRISPR–Cas13d system alleviates disease-related phenotypes in Huntington's disease models. **Nature Neuroscience**, v. 26, n. 1, p. 27-38, 2023.

MUSUNURU, K. **The CRISPR Generation**: The story of the world's first gene-edited babies. New Jersey: BookBaby, 2019.

PACKER, M. S. *et al.* Evaluation of cytosine and adenine base editing as a potential treatment for alpha-1 antitrypsin deficiency. **Molecular Therapy**, v. 30, p. 1396-1406, 2022.

RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, D. R. *et al.* Genome editing: a perspective on the application of CRISPR/Cas9 to study human diseases. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 43, n. 4, p. 1559-1574, 2019.

ROTTNER, A. K. *et al.* Optimized prime editing of the APOE4 mutation associated with Alzheimer's disease. **Stem Cell Reports**, v. 20, p. 102372, 2025.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

RUTKOWSKA, A. *et al.* CRISPR-Cas9 therapeutics in early clinical development: delivery and molecular diagnostics. **Cells**, v. 15, n. 7, p. 644, 2026.

SMOLKA, M. *et al.* Detection of mosaic and population-level structural variants with Sniffles2. **Nature Biotechnology**, v. 42, p. 1571-1580, 2024.

WAN, T.; PAN, Q.; PING, Y. Microneedle-assisted genome editing: a transdermal strategy for NLRP3 targeting by CRISPR-Cas9 for synergistic therapy of inflammatory skin disorders. **Science Advances**, v. 7, n. 25, p. eabe2888, 2021.

YASHOOA, R. K. *et al.* CRISPR-Cas technologies in neurodegenerative disorders: mechanistic insights, therapeutic potential, and translational challenges. **Frontiers in Neurology**, v. 16, p. 1737468, 2026.

YIN, S. *et al.* Improvement of metabolic and behavioral defects by base editing in the Pah(R408W) phenylketonuria mouse model. **Molecular Therapy**, v. 33, p. 119-132, 2025.

YOU, L. *et al.* Advancements and obstacles of CRISPR-Cas9 technology in translational research. **Molecular Therapy: Methods & Clinical Development**, v. 13, p. 359-370, 2019.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.