



TERAPIA GÊNICA EM HEMOGLOBINOPATIAS: AVANÇOS PROGNÓSTICOS E TERAPÊUTICOS

CAMILA SOUSA SANTOS; DHARA FERNANDA DE CARVALHO PINTO; EMILY STELLA DOMINGUES MARCUCCI; MARIA EDUARDA FREITAS MORAIS; SAMUEL SENA DA SILVA

RESUMO

Introdução: A hemoglobina é uma proteína essencial para o transporte de oxigênio, e mutações em seus genes podem causar hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e as talassemias, que são comuns e de impacto significativo na saúde pública. Essas doenças, embora tratáveis, são crônicas, incuráveis e afetam gravemente a qualidade de vida dos pacientes, exigindo terapias paliativas como transfusões e uso de medicamentos. Contudo, essas terapias apresentam limitações e riscos, como sobrecarga de ferro e aloimunização. Diante disso, a edição gênica, especialmente por meio do sistema CRISPR-Cas9, surge como alternativa promissora para a cura dessas condições. A revisão busca discutir os avanços e desafios do uso do CRISPR/Cas9 no tratamento das hemoglobinopatias. **Objetivo:** Esta revisão busca analisar os avanços da terapia gênica com CRISPR/Cas9 no tratamento das hemoglobinopatias, destacando seus impactos terapêuticos e prognósticos. Além disso, compara sua eficácia com tratamentos convencionais e discute segurança, implicações clínicas, éticas e econômicas. **Material e Métodos:** Foi realizada uma revisão narrativa que utilizou a estratégia PICO e buscou estudos de 2020 a 2025 sobre CRISPR/Cas9 em hemoglobinopatias em bases científicas. Foram incluídos artigos relevantes e analisados criticamente quanto à eficácia, segurança e implicações clínicas da terapia. **Resultados:** Os resultados mostram que a edição gênica com CRISPR/Cas9 tem se mostrado eficaz na reativação da hemoglobina fetal e correção de mutações em hemoglobinopatias, promovendo independência transfusional e melhora clínica. No entanto, desafios técnicos, riscos genéticos e altos custos ainda limitam sua ampla aplicação e exigem mais estudos para garantir segurança e acessibilidade. **Conclusão:** A edição gênica com CRISPR/Cas9 representa um avanço promissor no tratamento das hemoglobinopatias, com resultados clínicos positivos e potencial curativo. Contudo, persistem desafios técnicos, éticos e econômicos que precisam ser superados para viabilizar seu uso amplo e seguro.

Palavras-chave: CRISPR/Cas9; Anemia falciforme; Edição gênica.

1 INTRODUÇÃO

A hemoglobina (Hb) é uma proteína presente nas hemácias e sua principal função é transportar oxigênio (O₂) dos pulmões para os tecidos periféricos. Algumas mutações nesta proteína (resultado da substituição total ou parcial de um aminoácido por outro em uma cadeia) podem modificar os aminoácidos e causar alterações de efeitos funcionais, as hemoglobinopatias. São as alterações genéticas mais frequentes na população humanas e englobam condições de complexidade variável. A Organização Mundial da Saúde relata que 270 milhões de pessoas no mundo têm genes que determinam a presença de hemoglobinas anormais. Entre as hemoglobinopatias, a doença das células falciformes (HbS) é considerada a mais comum, seguida das talassemias (GBD 2021 Sickle Cell Disease Collaborators, 2023).

As transfusões sanguíneas, amplamente utilizadas tanto na talassemia quanto na anemia falciforme, contribuem para melhorar a oxigenação tecidual e prevenir complicações graves, como

acidente vascular cerebral. No entanto, o uso frequente dessas transfusões leva à sobrecarga de ferro, uma condição tóxica que pode comprometer o fígado, o coração e as glândulas endócrinas (Kavanagh, Fasipe & Wun, 2022). Para controlar esse excesso de ferro, são utilizados quelantes como a deferroxamina e o deferasirox, mas que exigem uso contínuo, monitoramento laboratorial e estão associados a efeitos adversos significativos, como náuseas, diarreia, toxicidade renal e auditiva, além de apresentarem alto custo e dificultarem a adesão a longo prazo (Kwiatkowski, 2023).

O sistema CRISPR-Cas9 foi desenvolvido e divulgado por Jennifer Doudna como forma de remover, adicionar ou trocar sequências de DNA localizadas em qualquer região do genoma. Assim, o sistema CRISPR-Cas9 possibilita a correção de erros no genoma e a ativação ou desativação de genes em células e organismos de forma rápida, barata e relativamente fácil (Santos & Almeida, 2023). Um RNA guia, projetado para reconhecer uma sequência específica de um gene - alvo desejado, e a proteína Cas9, uma endonuclease que desempenha o papel crucial de induzir uma quebra na estrutura de DNA de fita dupla. Essa quebra no DNA proporciona uma abertura para que ocorram modificações precisas no genoma do organismo-alvo (Batista et al., 2023).

Em estudos com pacientes portadores de talassemia beta e anemia falciforme, os quadros clínicos foram curados com poucos efeitos adversos e houve independência das transfusões sanguíneas (Serpeloni et al., 2022). Embora as pesquisas envolvendo o CRISPR/Cas9 sejam promissoras para a cura de hemoglobinopatias, ainda são necessários estudos devido à ausência de evidências que mostrem que o seu uso não afeta bases nitrogenadas fora do alvo, ocasionando efeitos off-target (Serpeloni et al., 2022). Portanto, essa revisão busca reunir pesquisas recentes sobre a CRISPR/Cas9 e sua aplicação em pacientes com hemoglobinopatias e quais benefícios trazem para o prognóstico e terapêuticos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão narrativa foi conduzida para analisar os avanços recentes da terapia gênica baseada na tecnologia CRISPR/Cas9 no tratamento das hemoglobinopatias, com ênfase na anemia falciforme e talassemia dependente de transfusão. O estudo foi estruturado com base na estratégia PICO, em que a população-alvo (P) consiste em pacientes com hemoglobinopatias graves, a intervenção (I) é a terapia de edição gênica com CRISPR/Cas9, a comparação (C) envolve terapias padrão, como transfusões sanguíneas regulares e hidroxiureia, e os desfechos avaliados (O) incluem a correção dos defeitos genéticos, melhora dos parâmetros hematológicos, redução ou eliminação da dependência transfusional e análise do perfil de eventos adversos.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados científicas utilizando a seguinte estratégia de busca: (("Hemoglobinopathies"[MeSH] OR "Anemia, Sick Cell"[MeSH] OR "Thalassemia"[MeSH] OR "sickle cell disease" OR "thalassemia major")) AND (("Gene Editing"[MeSH] OR "CRISPR-Cas Systems"[MeSH] OR "Gene Therapy"[MeSH] OR "CRISPR" OR "Cas9" OR "base editing" OR "prime editing")) AND (("Genetic Correction"[MeSH] OR "Transfusion Dependence"[MeSH] OR "transfusion independence" OR "Fetal Hemoglobin"[MeSH] OR "HbF induction" OR "safety profile" OR "off-target effects"))).

Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões e diretrizes publicados entre os anos de 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram descartados estudos realizados exclusivamente em animais, relatos de caso isolados e resumos sem acesso ao texto completo. Os resultados obtidos a partir dessa busca foram analisados criticamente pelos autores, sintetizando os achados mais relevantes sobre eficácia terapêutica, segurança e implicações clínicas, éticas e econômicas associadas à terapia gênica com CRISPR/Cas9, resultando em uma narrativa integrada sobre o estado atual e as perspectivas futuras dessa abordagem inovadora no tratamento das hemoglobinopatias.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A edição gênica com CRISPR/Cas9 tem sido fundamental no tratamento da anemia falciforme e β -talassemia, focando em duas estratégias principais: reativação da hemoglobina fetal (HbF) e correção direta das mutações no gene da β -globina (HBB) (Frangoul, 2020; Paschoudi, Yannaki & Psatha, 2023). A estratégia mais avançada e aprovada clinicamente envolve a modulação do gene BCL11A. Através da edição do seu enhancer eritróide específico, que reprime os genes HBG1 e HBG2 (responsáveis pela produção de HbF), o CRISPR/Cas9 realiza a deleção ou interrupção do sítio de ligação do fator de transcrição GATA1. Isso diminui seletivamente a expressão de BCL11A em precursores eritróides, resultando em uma reativação significativa da HbF. Essa abordagem se mostrou eficaz em ensaios clínicos, levando à aprovação do exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy) nos EUA e outros países (Orkin, 2025; Locatelli et al., 2024). O tratamento consiste na coleta, edição *ex vivo* e reinfusão de células-tronco hematopoéticas do próprio paciente, evitando a doença do enxerto contra o hospedeiro.

Outra abordagem promissora para aumentar a HbF é a edição direta dos promotores dos genes HBG1 e HBG2. Isso visa interromper elementos reguladores repressores, permitindo a elevação da HbF sem interferir globalmente no BCL11A, que atua em outros tecidos. Ensaios clínicos mostram que essa estratégia induz altos níveis de HbF e melhora clínica em pacientes com anemia falciforme (Y et al., 2019; Magrin et al., 2019).

Uma terceira estratégia, ainda em estágios iniciais (pré-clínicos e clínicos), foca na correção direta das mutações no gene HBB usando CRISPR/Cas9 e reparo por homologia (HDR) para restaurar a produção de hemoglobina adulta normal (HbA). Apesar do potencial, essa abordagem enfrenta desafios como a baixa eficiência do HDR em células-tronco hematopoéticas e risco de efeitos fora do alvo (Zarghamian, Klermund & Cathomen, 2023). Novas variantes do CRISPR/Cas9, como base editing e prime editing, estão em desenvolvimento. Elas permitem modificações mais precisas e dispensam quebras duplas no DNA, o que pode reduzir efeitos adversos e aumentar a segurança (Sharma et al., 2023; Ikawa et al., 2019).

A edição gênica tem demonstrado avanços significativos na redução da dependência transfusional e na melhoria da qualidade de vida de pacientes com hemoglobinopatias, com a maioria dos pacientes alcançando independência transfusional sustentada (Locatelli et al., 2024; Magrin et al., 2022). Há evidências de melhorias em desfechos clínicos, como normalização de marcadores de eritropoiese ineficaz, redução da sobrecarga de ferro e melhora no controle do ferro, muitas vezes permitindo a suspensão da terapia quelante (Thompson et al., 2018). Os eventos adversos mais comuns em ensaios clínicos estão, em sua maioria, associados ao regime de condicionamento mieloablativo (uso de busulfano) e não à edição gênica *em si*. Destacam-se infecções, síndrome de obstrução sinusoidal hepática (VOD/SOS) e sepse, geralmente reversíveis. Embora eventos fora do alvo (*off-target*) sejam uma preocupação, estudos pré-clínicos não detectaram edições significativas ao usar CRISPR/Cas9 no potenciador eritróide de BCL11A (Frangoul et al., 2021; Lamsfus-Calle et al., 2020; Orkin, 2025). No entanto, eventos genotóxicos *on-target* raros, como perdas de heterozigotidade, exigem monitoramento contínuo (Boutin et al., 2021). A possível ativação de respostas inflamatórias e danos ao DNA, especialmente em células de pacientes com doença falciforme, podem impactar a terapia (Fрати et al., 2024). Até o momento, não há relatos de neoplasias associadas à edição gênica em humanos, mas o risco teórico permanece e justifica vigilância (Salomonsson & Clelland, 2024).

A aplicação em células-tronco hematopoéticas (CTH) ainda demanda avanços em eficiência e especificidade. A coleta, manipulação e expansão *ex vivo* de CTH requerem infraestrutura especializada. A entrega dos componentes de edição, seja por eletroporação, vetores virais ou nanopartículas, continua sendo um gargalo técnico. A preservação do potencial de enxertia das CTH editadas é um desafio. Além disso, os regimes de mieloablação são tóxicos, e o alto custo e a centralização da produção dificultam o acesso em regiões endêmicas (Abraham &

Tisdale, 2021; Ikawa et al., 2019; Cavazzana & Mavilio, 2018).

4 CONCLUSÃO

A edição gênica por CRISPR/Cas9 tem se destacado como uma abordagem potencialmente curativa para hemoglobinopatias graves, como a doença falciforme e a β -talassemia, demonstrando eficácia e segurança em ensaios clínicos avançados. O tratamento com exagamlogene autotemcel (exa-cel), que edita o enhancer do gene BCL11A, levou pacientes à independência de crises ou transfusões, com níveis de hemoglobina fetal (HbF) suficientes para prevenir manifestações clínicas graves, o que resultou em sua aprovação por agências regulatórias como o FDA. Estratégias adicionais em estudo, como a introdução de mutações HPFH e a correção direta do gene HBB por técnicas como base editing e prime editing, têm mostrado maior especificidade e menor risco por evitarem quebras duplas no DNA. Até o momento, os dados indicam baixa incidência de efeitos off-target clinicamente relevantes, especialmente com guias otimizadas como as utilizadas no exa-cel.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, A. A.; TISDALE, J. F. Terapia genética para anemia falciforme: do laboratório para o leito do paciente. **Sangue**, v. 138, n. 11, p. 932-941, 2021. DOI: 10.1182/blood.2019003776.

ADRIELY, G. P. et al. **DIAGNÓSTICO E OS TRATAMENTOS DISPONÍVEIS DAS HEMOGLOBINOPATIAS**. Fernandópolis: Fundação Educacional de Fernandópolis - FEF, Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, 2022. Disponível em: https://www.fef.br/upload_arquivos/geral/arq_63fddcbe0a518.pdf. Acesso em: 10 jul. 2025.

BATISTA, L. V. O. et al. ROMPENDO BARREIRAS NA SAÚDE: o CRISPR como Tratamento para hemoglobinopatias com ênfase da Anemia Falciforme. **Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB**, v. 3, n. 3, 2023. Disponível em: <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/189>. Acesso em: 8 jul. 2025.

BHOOPALAN, S. V. et al. Edição de células-tronco hematopoiéticas humanas: avanços e desafios. **Citoterapia**, v. 25, n. 3, p. 261-269, 2023. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.08.003.

BOUTIN, J. et al. A edição de globina CRISPR-Cas9 pode induzir perdas neutras de heterozigosidade em escala de megabases em células hematopoiéticas. **Comunicações da Natureza**, v. 12, n. 1, p. 4922, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-25190-6.

BUTT, H. et al. Estratégias de edição de genoma para correção direcionada da mutação da β -globina na doença falciforme: do laboratório ao leito do paciente. **Terapia Molecular: O jornal da Sociedade Americana de Terapia Genética**, v. 33, n. 5, p. 2154-2171, 2025. DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.03.047.

CAVAZZANA, M.; MAVILIO, F. Terapia Gênica para Hemoglobinopatias. **Terapia Gênica Humana**, v. 29, n. 10, p. 1106-1113, 2018. DOI: 10.1089/hum.2018.122.

CAYUPE, B.; BARRA, R. Caracterização populacional de mutações para anemia falciforme e seu tratamento: Um passo em direção à medicina personalizada para a doença. **Andes pediatri.**, Santiago, v. 95, n. 1, p. 41-52, fev. 2024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v95i1.4752>. Acesso em: 10 jul. 2025.

FRANGOUL, H. et al. Edição do gene CRISPR-Cas9 para anemia falciforme e β -talassemia. **Revista de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 384, n. 3, p. 252-260, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031054.

FRATI, G. et al. Estudos de segurança e eficácia do tratamento com CRISPR-Cas9 da anemia falciforme destacam respostas específicas da doença. **Terapia Molecular: O jornal da Sociedade Americana de Terapia Genética**, v. 32, n. 12, p. 4337-4352, 2024. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.07.015.

FU, B. et al. Edição genética mediada por CRISPR-Cas9 do intensificador BCL11A para talassemia β/β dependente de transfusão pediátrica. **Medicina Natural**, v. 28, n. 8, p. 1573-1580, 2022. DOI: 10.1038/s41591-022-01906-z.

FURTADO, R. N. Gene Editing: the Risks and Benefits of Modifying Human DNA. **Revista Bioética**, v. 27, n. 2, p. 223–233, jun. 2019.

GBD 2021 SICKLE CELL DISEASE COLLABORATORS. Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet. Haematology**, v. 10, n. 8, p. e585–e599, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00118-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00118-7). Acesso em: 10 jul. 2025.

IKAWA, Y. et al. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. R1, p. R24–R30, 2019. DOI: 10.1093/hmg/ddz172.

KAVANAGH, P. L.; FASIPE, T. A.; WUN, T. Doença Falciforme: Uma Revisão. **JAMA**, v. 328, n. 1, p. 57–68, 2022. DOI: 10.1001/jama.2022.10233. Disponível em: https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2793821?utm_source=openvidence&utm_medium=referral. Acesso em: 10 jul. 2025.

KIRIAKI PASCHOUDI; EVANGELIA YANNAKI; NIKOLETTA PSATHA. Precision Editing as a Therapeutic Approach for β -Hemoglobinopathies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 11, p. 9527–9527, 31 maio 2023.

KWIATKOWSKI, J. L. Clinical Challenges with Iron Chelation in Beta Thalassemia. **Hematology / oncology clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 379-391, 2023. DOI: 10.1016/j.hoc.2022.12.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907610/>. Acesso em: 10 jul. 2025.

LAMSFUS-CALLE, A. et al. Análise comparativa de direcionamento de KLF1, BCL11A e HBG1/2 em HSPCs CD34 por CRISPR/Cas9 para a indução de hemoglobina fetal. **Relatórios Científicos**, v. 10, n. 1, p. 10133, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-66309-x.

LOCATELLI, F. et al. Exagamglogene Autotemcel para β -talassemia dependente de transfusão. **Revista de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 390, n. 18, p. 1663-1676, 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2309673.

MAGRIN, E. et al. Resultados a longo prazo da terapia genética lentiviral para as β -hemoglobinopatias: o estudo HGB-205. **Medicina Natural**, v. 28, n. 1, p. 81-88, 2022.

DOI: 10.1038/s41591-021-01650-w.

ORKIN, S. H. A mudança da hemoglobina fetal para adulta — Mecanismo e terapia. **Revista de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 392, n. 21, p. 2135-2149, 2025. DOI: 10.1056/NEJMra2405260.

ROSANWO, T. O.; BAUER, D. E. Edição fora do corpo: modificação genética ex vivo para terapia celular de B-hemoglobinopatia. **Terapia Molecular: O jornal da Sociedade Americana de Terapia Gênica**, v. 29, n. 11, p. 3163-3178, 2021. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.10.002.

SALOMONSSON, S. E.; CLELLAND, C. D. Construindo terapias genéticas CRISPR para o sistema nervoso central: uma revisão. **JAMA Neurology**, v. 81, n. 3, p. 283-290, 2024. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.4983.

SANTOS, B.; ALMEIDA, I. Modificação e edição genética pelo sistema crispr-cas9: As fronteiras entre eugenia, autonomia, beneficência e não-maleficência. **Revista de Estudos Jurídicos UNESP**, v. 27, n. 46, p. 8, 2023.

SERPELONI, B. B. et al. O sistema CRISPR/Cas9 e o potencial para a talassemia beta. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 2–5, 2022. DOI: 10.23925/1984-4840.2021v23i1a2. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/57149>. Acesso em: 10 jul. 2025.

SOUSA, G. H. M. et al. Anemia falciforme. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 11, p. 195-209, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51891/rease.v7i11.3054>. Acesso em: 10 jul. 2025.

THOMPSON, A. A. et al. Terapia gênica em pacientes com β -talassemia dependente de transfusão. **Revista de Medicina da Nova Inglaterra**, v. 378, n. 16, p. 1479-1493, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1705342.

Y, W. et al. Highly efficient therapeutic gene editing of human hematopoietic stem cells. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30911135/>. Acesso em: 13 jul. 2025.

ZARGHAMIAN, P.; KLERMUND, J.; CATHOMEN, T. Clinical genome editing to treat sickle cell disease—A brief update. **Frontiers in Medicine**, v. 9, 9 jan. 2023.