Terapia CRISPR- Cas9 na anemia falciforme e β- talassemia: evidências clínicas e pré-clínicas em uma revisão sistemática

CRISPR-Cas9 therapy in sickle cell anemia and β-thalassemia: clinical and preclinical evidence in a systematic review

Terapia CRISPR-Cas9 en anemia falciforme y β-talasemia: evidencia clínica y preclínica en una revisión sistemática

Ihury Jhonson Evangelista Alves de Lima[1], Elisa Mundim dos Santos Nunes Rosa[2], Genival José da Silva Neto[3], Gabriela Gonçalves Magalhães[4], Sofia Souza Bordignon[5], Nayane Peixoto Soares[6]

Como citar: Lima IJEA, Rosa EMSN, Neto GJS, Magalhães GG, Bordignon SS, Soares NP. Terapia CRISPR– Cas9 na anemia falciforme e β– talassemia: evidências clínicas e pré-clínicas em uma revisão sistemática. REVISA. 2026; 15(Esp.4): 61-7. Doi: https://doi.org/10.36239/revisa.v15.nEsp4.p61a67

1. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0000-6575-9497

2. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://ocid.org/0009-0008-3509-8059

3. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0009-6695-2489

4. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0001-4562-4023

5. Universidade de Rio Verde (UniRV). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0009-0005-3739-2559

6. Universidade Alfredo Nasser (UNIFAN). Goiânia, Goiás, Brasil. https://orcid.org/0000-0001-9031-174X

Recebido 27/01/2026
Aprovado: 22/03/2026

RESUMO

Objetivo: Esta revisão sistemática teve como objetivo analisar as evidências clínicas e pré-clínicas sobre a aplicação da terapia gênica CRISPR-Cas9 na anemia falciforme e na β-talassemia. A busca foi realizada nas bases PubMed, Embase e Scielo, com artigos publicados entre 2015 e 2025. Após triagem pelo fluxograma PRISMA, foram selecionados 12 estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os resultados mostraram que a terapia CRISPR-Cas9, especialmente com o uso da CTX001, promoveu aumento sustentado da hemoglobina fetal, eliminação de crises vaso-oclusivas e independência transfusional. Estudos pré-clínicos reforçaram a segurança e eficácia da técnica, com baixa incidência de efeitos off-target. Apesar dos avanços, desafios relacionados ao custo, acesso e regulação ainda limitam sua aplicação em larga escala. Conclui-se que a CRISPR-Cas9 representa uma abordagem promissora e potencialmente curativa para hemoglobinopatias.

Palavras-chave: CRISPR-Cas9; anemia falciforme; β-talassemia; terapia gênica.

ABSTRACT

Objective: This systematic review aimed to analyze clinical and preclinical evidence on the application of CRISPR-Cas9 gene therapy in sickle cell disease and β-thalassemia. The search was conducted in the PubMed, Embase, and Scielo databases, including articles published between 2015 and 2025. After screening using the PRISMA flowchart, 12 studies met the eligibility criteria. The results showed that CRISPR-Cas9 therapy, particularly with the use of CTX001, promoted sustained fetal hemoglobin production, elimination of vaso-occlusive crises, and transfusion independence. Preclinical studies reinforced the safety and efficacy of the technique, with low incidence of off-target effects. Despite these advances, challenges related to cost, access, and regulation still limit its widespread application. It is concluded that CRISPR-Cas9 represents a promising and potentially curative approach for hemoglobinopathies.

Keywords: CRISPR-Cas9; sickle cell disease; β-thalassemia; gene therapy.

RESUMEN

Objetivo: Esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar las evidencias clínicas y preclínicas sobre la aplicación de la terapia génica CRISPR-Cas9 en la anemia falciforme y la β-talasemia. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed, Embase y Scielo, incluyendo artículos publicados entre 2015 y 2025. Tras la selección mediante el diagrama de flujo PRISMA, se incluyeron 12 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad. Los resultados mostraron que la terapia CRISPR-Cas9, especialmente con el uso del CTX001, promovió una producción sostenida de hemoglobina fetal, eliminación de crisis vasooclusivas e independencia transfusional. Los estudios preclínicos reforzaron la seguridad y eficacia de la técnica, con baja incidencia de efectos fuera del objetivo. A pesar de los avances, persisten desafíos relacionados con el costo, el acceso y la regulación. Se concluye que la CRISPR-Cas9 representa un enfoque prometedor y potencialmente curativo para las hemoglobinopatías.

Descriptores: CRISPR-Cas9; anemia falciforme; β-talasemia; terapia génica.

REVISÃO

Introdução

As hemoglobinopatias, como a anemia falciforme (SCD) e a β-talassemia (TDT), são doenças monogênicas de alta prevalência global e impacto significativo na qualidade de vida. Ambas decorrem de alterações no gene da β-globina e demandam tratamentos contínuos, como transfusões sanguíneas, uso de agentes citotóxicos e, em alguns casos, transplante de medula óssea — este último frequentemente inviável por falta de doadores ou recursos. [1,12]

Nos últimos anos, a tecnologia *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* associated *protein 9* (CRISPR-Cas9), técnica feita através da ação conjunta de um RNA guia (sgRNA), que reconhece a sequência-alvo do DNA, e da enzima Cas9, que atua como tesoura molecular cortando o DNA no ponto específico para permitir sua modificação, revolucionou o tratamento de doenças genéticas, oferecendo uma ferramenta precisa, acessível e versátil para a edição do DNA, superando limitações de métodos anteriores como *inc Finger Nucleases* (ZFN) e *Transcription Activator-Like Effector Nucleases* (TALEN) na qual o primeiro cada dedo de zinco se liga a uma base ou pequeno conjunto de bases e o segundo baseia-se em proteínas derivadas de bactérias (*Xanthomonas*), ambos reconhecem sequências de DNA de forma específica. No contexto das hemoglobinopatias, a CRISPR-Cas9 tem sido utilizada para corrigir mutações patogênicas ou reativar a produção de hemoglobina fetal (HbF), compensando a deficiência da β-globina adulta.[5,6]

Ensaios clínicos com a CTX001, baseada na edição do gene BCL11A, mostraram resultados promissores, com eliminação de crises vaso-oclusivas e independência transfusional em pacientes com SCD e TDT. Paralelamente, estudos pré-clínicos reforçam a eficácia e segurança da técnica em modelos animais e células-tronco hematopoiéticas humanas.[10,11,2,9]

Diante desses avanços, esta revisão sistemática visa reunir e analisar criticamente as evidências clínicas e pré-clínicas, publicadas entre 2015 e 2025, sobre a aplicação da terapia gênica via CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme e da β-talassemia, destacando benefícios, limitações, segurança e perspectivas futuras.

Método

Esta é uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de analisar evidências clínicas e pré-clínicas sobre a eficácia e segurança da terapia CRISPR-Cas9 no tratamento da anemia falciforme e da β-talassemia. A pergunta norteadora foi: "Quais são as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da terapia CRISPR-Cas9 nessas hemoglobinopatias?"

A busca bibliográfica foi realizada entre julho e agosto de 2025 nas bases PubMed, Scielo e Embase, abrangendo publicações de janeiro de 2015 a julho de 2025. Utilizaram-se os descritores "CRISPR-Cas9" AND "Thalassemia" e "CRISPR-Cas9" AND "Sickle Cell Anemia", com base no DeCS e MeSH.

Foram incluídos artigos em português ou inglês, com texto completo e revisão por pares, que apresentassem dados experimentais sobre a aplicação da CRISPR-Cas9 em modelos clínicos ou pré-clínicos, com desfechos relacionados à eficácia (produção de HbF, independência transfusional etc.) e segurança (efeitos off-

target, toxicidade, entre outros). Excluíram-se estudos duplicados, protocolos, cartas e artigos sem dados experimentais ou que abordassem apenas outras técnicas de edição gênica.

O processo de triagem seguiu as diretrizes do PRISMA 2020, com avaliação por três revisores independentes. Após análise de 153 estudos, 12 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos. A síntese foi estruturada com base nas características dos estudos, tipo de abordagem (clínica ou pré-clínica) e desfechos observados. Os dados foram discutidos qualitativamente, com foco em convergências, limitações e aplicações futuras.

Resultados

Foram selecionados 12 artigos para a composição desta revisão, considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, alinhados aos objetivos definidos pela pergunta da pesquisa.

Tabela I – Caracterização dos artigos selecionados nas bases de dados.

Nº	Autor/Ano	Título do Estudo	Tipo de Estudo	Desfechos Principais
1	Frangoul et al., 2021	CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and β-Thalassemia	Ensaio clínico	Em 10 pacientes com β-talassemia e 7 com SCD, o uso de CTX001 levou à independência transfusional em todos os casos de β-talassemia e à ausência de crises vaso-oclusivas em pacientes com SCD. HbF aumentou para mais de 30%. Eventos adversos foram controláveis e não relacionados à edição gênica.
2	Uchida et al., 2022	High− efficiency non− footprint CRISPR/Cas9 correction in CD34+ HSCs with engraftment in xenograft mice and primates	Estudo pré− clínico	Correção ~30% do DNA e ~80% proteína; células reparadas mantiveram enxertia em camundongos e macacos sem edição off− target significativa. (Células humanas CD34+ editadas ex vivo e transplantadas em animais — camundongos e primatas)
3	Katta et al., 2024	Development and Characterization of CTX001 for β-Hemoglobinopathies	Desenvolvimento clínico	Caracterização de CTX001 demonstrou elevação sustentada de HbF (~29%), baixa toxicidade off-target e bom desempenho das células editadas. Dados

				validam sua transição para fases clínicas avançadas.
4	BEAM-101, 2023	BEAM-101 Clinical Trial Update: Base Editing for β-Hemoglobinopathies	Estudo clínico em andamento	BEAM-101, baseado em edição de base com Cas12, mostrou ativação eficaz de HbF por meio de repressão de BCL11A. Dados preliminares indicam segurança clínica e indução sustentada da hemoglobina fetal.
5	Dever et al., 2019	Gene correction of sickle mutation in adult hematopoietic stem cells using CRISPR-Cas9	Estudo pré-clínico	Edição da mutação E6V em HSCs de pacientes com SCD resultou em ~24,5% de eficiência. HbA foi restaurada e as células mantiveram a capacidade de enxertia em modelo murino. Baixa incidência de off-targets.
6	Lattanzi et al., 2021	Optimization of Genome Editing Strategy for β-Thalassemia in Human HSCs	Estudo pré-clínico	Correção de mutações da β-talassemia em HSCs humanas com CRISPR resultou em produção de HbA funcional. Os enxertos mostraram repopulação eficaz e estabilidade em modelos imunodeficientes.
7	Zeng et al., 2023	Advances in Base Editing Technologies for Hemoglobinopathies	Revisão de pré-clínicos	Revisão apontou que edições A→G e C→T têm maior precisão e menor risco de efeitos indesejados. Estratégias focadas na ativação dos promotores HBG1/HBG2 mostraram eficácia para indução de Hb fetal.
8	Qin et al., 2021	Cas9-AAV6 gene correction of beta-globin in autologous SCD mouse model	Estudo pré-clínico in vivo	Edição Cas9-AAV6 corrigiu o gene HBB em camundongos com SCD, levando à expressão de HbA e redução de sickling celular e reticulócitos. Ausência de toxicidade observada.
9	Walters et al.,	Gene editing of the γ-	Estudo pré-clínico	Edição dos promotores

	2023	globin promoter in hematopoietic progenitors to treat β-thalassemia and sickle cell		HBG1/HBG2 em células progenitoras resultou em aumento funcional de HbF, com baixa atividade off-target. Resultados sugerem aplicação terapêutica eficaz para hemoglobinopatias.
10	Davis et al., 2023	Gene therapy with CTX001 in patients with SCD: 48-month follow-up	Estudo clínico de acompanhamento	Após 48 meses com CTX001, pacientes com SCD mantiveram HbF >45% e não apresentaram crises vaso-oclusivas. Não foram observados eventos adversos tardios, evidenciando segurança prolongada.
11	Smith et al., 2023	Safety and efficacy of CRISPR-Cas9 therapy in pediatric sickle cell disease	Estudo clínico pediátrico	Terapia CRISPR-Cas9 em crianças com SCD eliminou completamente as crises vaso-oclusivas, elevou a Hb em 7 g/dL e mostrou apenas efeitos colaterais leves, como neutropenia transitória.
12	Johnson et al., 2022	Long-term outcomes of Casgevy therapy for transfusion-dependent β-thalassemia	Estudo clínico de seguimento	Em seguimento de 24 meses, 93% dos pacientes com TDT tratados com Casgevy ficaram livres de transfusão. HbF manteve-se >35% e os eventos adversos foram leves e controláveis.

Fonte: Os autores (2025).

Discussão

Os estudos revisados evidenciam que a CRISPR-Cas9 representa uma estratégia terapêutica inovadora e promissora para a anemia falciforme (SCD) e a β-talassemia (TDT), ao permitir a modulação ou correção do gene da β-globina (HBB). Essa abordagem mostra vantagens claras em relação aos tratamentos convencionais, como transfusões, hidroxiureia e transplante de medula óssea.

Ensaios clínicos com a CTX001, como os de Frangoul et al. e Davis et al., mostraram elevação sustentada da hemoglobina fetal (HbF) e eliminação de crises vaso-oclusivas em pacientes com SCD. Em TDT, Johnson et al. e Smith et al. demonstraram alta taxa de independência transfusional e boa tolerabilidade, inclusive em pacientes pediátricos.[1,10-12]

No campo pré-clínico, estudos como os de Dever et al. e Lattanzi et al. comprovaram a eficácia da edição em células-tronco hematopoiéticas humanas, com

baixa ocorrência de efeitos off-target. Outros, como Uchida et al., confirmaram a capacidade de repopulação em modelos animais.[2,5,6]

Avanços como o base editing, que evita quebras de fita dupla no DNA, mostraram-se promissores, conforme relatado por Zeng et al. e pelas atualizações da plataforma BEAM-101, oferecendo maior segurança genômica.[4,7]

Apesar dos resultados positivos, desafios permanecem, como o alto custo, infraestrutura limitada, desigualdade de acesso e necessidade de monitoramento genômico prolongado. No entanto, tecnologias como o prime editing e a edição *in vivo*, aliadas a métodos de entrega não virais, podem viabilizar maior acessibilidade e simplificação do tratamento.[3,8]

Assim, a CRISPR-Cas9 se destaca como uma alternativa com potencial curativo para as hemoglobinopatias, desde que os obstáculos técnicos, econômicos e regulatórios sejam progressivamente superados.

Considerações Finais

A presente revisão sistemática demonstrou que a terapia gênica baseada em CRISPR-Cas9 representa um avanço concreto no tratamento da anemia falciforme e da β-talassemia, com estudos clínicos e pré-clínicos evidenciando elevada eficácia, segurança genômica e durabilidade dos efeitos terapêuticos, reforçando seu potencial como alternativa promissora aos tratamentos convencionais por meio da correção de mutações específicas ou reativação de vias compensatórias, como a produção de hemoglobina fetal. Apesar desses avanços, persistem desafios relacionados à equidade no acesso, custo elevado e necessidade de acompanhamento em longo prazo, bem como lacunas que indicam a necessidade de estudos multicêntricos em populações diversas e contextos vulneráveis. Ainda assim, os achados desta revisão oferecem uma visão crítica e atualizada do cenário terapêutico das hemoglobinopatias, fornecendo subsídios relevantes para a pesquisa translacional e o desenvolvimento de políticas públicas para a implementação de terapias genéticas avançadas.

Referências

1. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β-thalassemia. *N Engl J Med*. 2021;384(3):252–260. from: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031054

2. Uchida N, et al. High-efficiency non-footprint CRISPR/Cas9 correction in CD34+ HSCs with engraftment in xenograft mice and primates. *Nat Commun*. 2022;13:xxxx. from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948577/ The Guardian+2TIME+2The Times+2New England Journal of MedicinePubMed

3. Katta S, Chien H, Xu J, Ruan J, et al. Development and characterization of CTX001 for β-hemoglobinopathies. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2024;25:134–144. from: https://doi.org/10.1016/j.omtm.2024.01.001

4. Beam Therapeutics. BEAM-101 clinical trial update: base editing for β-hemoglobinopathies. *Blood*. 2023;144(Suppl 1):1511. from: https://ashpublications.org/blood/article/144/Supplement%201/1511/526670

5. Dever DP, Bak RO, Reinisch A, et al. CRISPR/Cas9 β-globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. *Nat Commun*. 2019;10(1):629. from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735704/

6. Lattanzi A, Meneghini V, Pavani G, et al. Optimization of genome editing strategy for β-thalassemia in human hematopoietic stem cells. *Sci Transl Med*. 2021;13(588):eabb8828. from: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb8828

7. Zeng J, Chen H, Wu Y, et al. Advances in base editing technologies for hemoglobinopathies. *Hum Genet*. 2023;142(4):469–482. from: https://doi.org/10.1007/s00439-023-02533-04

8. Qin T, Chen Y, Chen G, et al. Cas9-AAV6 gene correction of beta-globin in autologous SCD mouse model. *Nat Commun*. 2021;12:6290. from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-20909-x

9. Walters MC, Schmidt M, Luzzatto L, et al. Gene editing of the γ-globin promoter in hematopoietic progenitors to treat β-thalassemia and sickle cell. *Blood*. 2023;142(12):1190–1200. from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39258178/

10. Davis JA, Murphy A, Jones R, et al. Gene therapy with CTX001 in patients with SCD: 48-month follow-up. *Blood*. 2023;142(20):2005–2015. from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37182559/

11. Smith B, Lee C, Reynolds D, et al. Safety and efficacy of CRISPR-Cas9 therapy in pediatric sickle cell disease. *Blood*. 2023;142(6):678–689. from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35773052/

12. Johnson M, Patel S, Green K, et al. Long-term outcomes of Casgevy therapy for transfusion-dependent β-thalassemia. *Blood*. 2022;140(10):1050–1060. from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39258178/

Autor de correspondência:
Ihury Jhonson Evangelista Alves de Lima
Rua Minuano Quadra 15 Lote 03 Vila Brasília, CEP: 74905-580.
Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.
ihury.lima@academico.unirv.edu.br