EDIÇÃO GÊNICA COM CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

NOME DO ALUNO: ISTEFANY THALITA GOMES PEREIRA
ORIENTADOR: PROF. ME. JONAS FERREIRA DE ALMEIDA

PATOS – PB
2026.1

ISTEFANY THALITA GOMES PEREIRA

EDIÇÃO GÊNICA COM CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Patos UNIFIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela referida instituição.

Orientador:

Prof. Me. Jonas Ferreira de Almeida

PATOS - PB
2026

ISTEFANY THALITA GOMES PEREIRA

EDIÇÃO GÊNICA COM CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Patos UNIFIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela referida instituição.

Aprovado em: 25 / 05 / 2026

Jonas Ferreira de Almeida

PROF. ME. JONAS FERREIRA DE ALMEIDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(ORIENTADOR)

Lucas Lincoln Araújo

PROF. ESP. LUCAS LINCOLN ARAÚJO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(1° MEMBRO)

Alanna Michely Batista de Morais

PROF.ª ME. ALANNA MICHELY BATISTA DE MORAIS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(2° MEMBRO)

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER
Biblioteca Central - UNIFIP

Pereira, Istefany Thalita Gomes.
P436e Edição gênica com CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer / Istefany Thalita Gomes Pereira. – Patos – PB, 2026.
26 f. : il.

Orientador: Prof. Me. Jonas Ferreira de Almeida.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – CEESP/UNIFIP

1. CRISPR-Cas9. 2. Imunoterapia. 3. Câncer. 4. Edição gênica. 5. Células CAR-T. I. Almeida, Jonas Ferreira de, orient. II. CEESP/UNIFIP. III. Título.

UNIFIP/BC CDU: 616.15
Francisco C. Leite – Bibliotecário. CRB 15/0076

A Deus, meus pais, minha filha e a todos que em mim acreditaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me concedido perseverança, paciência, esperança e, principalmente, fé, sentimentos que estiveram presentes em todos os momentos desta caminhada e foram fundamentais para que eu conseguisse superar cada dificuldade e chegar até aqui. Sem a presença d'Ele em minha vida, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Adriana e Roberto, expresso minha eterna gratidão por todo amor, dedicação e esforço ao longo da vida. Criaram quatro filhos com muito trabalho, honestidade e coragem, sempre buscando oferecer o melhor para nossa família. Obrigada por nunca deixarem de incentivar, apoiar e acreditar nos nossos sonhos, mesmo diante das dificuldades.

Aos meus irmãos, agradeço por estarem ao meu lado em todos os momentos, compartilhando alegrias, desafios e conquistas. Ter vocês como família sempre foram fonte de força, união e segurança.

Ao meu marido, Arthur, deixo um agradecimento mais que especial por ter sido meu alicerce durante toda essa trajetória. Obrigada pelo amor, paciência, incentivo e por tudo o que esteve ao seu alcance para me ajudar a realizar este sonho. Sua presença tornou os dias difíceis mais tranquilos, e seu apoio foi essencial para que eu não desistisse.

À minha filha, meu maior presente e minha maior motivação, agradeço por ser luz em minha vida e por despertar em mim uma força e coragem que eu mesma não sabia que possuía. Foi pensando em você e no nosso futuro que encontrei motivos para continuar lutando e vencendo cada etapa desta caminhada.

Aos meus colegas de graduação, em especial Laiza, Pamela e Iago, agradeço pela amizade, parceria e companheirismo ao longo dessa jornada acadêmica. Obrigada por transformarem os dias cansativos, difíceis e cheios de pressão em momentos mais agradáveis, marcados por apoio e boas lembranças.

Às minhas amigas Eduarda, Paloma, Natacha e Simony, agradeço pelo carinho, pela presença constante e por toda ajuda oferecida, especialmente nos momentos em que precisei de apoio com minha filha. A colaboração e amizade de vocês tornaram essa trajetória muito mais tranquila e acolhedora.

A todos os professores que contribuíram para minha formação acadêmica e profissional, deixo também minha gratidão pelos ensinamentos transmitidos ao longo do curso.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa caminhada e contribuíram para a concretização deste sonho. Cada gesto de apoio foi importante para que este momento se tornasse realidade.

"A falsa ciência gera ateus; a verdadeira ciência leva os homens a se curvar diante de Deus."

Voltaire

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos segundo o PRISMA. 15

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1: Publicações encontradas durante o período de 2021 a 2026. 14

QUADRO 2: Caracterização dos estudos incluídos na revisão sobre a utilização da tecnologia CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer. 16

QUADRO 3: Síntese das estratégias imunoterapêuticas e dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão. 17

LISTA DE ABREVIATURAS

CAR-T – *Chimeric Antigen Receptor T Cells* (células T com receptor de antígeno quimérico)

CBLB – *Casitas B-lineage lymphoma proto-oncogene* (proto-oncogene da linhagem B Casitas)

CRISPR – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (repetições palindrômicas curtas agrupadas e regularmente interespaçadas)

DSBs – *Double-Strand Breaks* (quebras de dupla fita do DNA)

HDR – *Homology-Directed Repair* (reparo direcionado por homologia)

HIF-1α – *Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha* (fator induzível por hipóxia 1-alfa)

HLA – *Human Leukocyte Antigen* (antígeno leucocitário humano)

HLA-I – *Human Leukocyte Antigen Class I* (antígeno leucocitário humano classe I)

IL-13Rα2 – *Interleukin-13 Receptor Alpha 2* (receptor alfa 2 da interleucina 13)

NGS – *Next-Generation Sequencing* (sequenciamento de nova geração)

NHEJ – *Non-Homologous End Joining* (junção de extremidades não homólogas)

NK – *Natural Killer* (células natural killer)

NSCLC – *Non-Small Cell Lung Cancer* (câncer de pulmão de células não pequenas)

PD-1 – *Programmed Cell Death Protein 1* (proteína de morte celular programada 1)

TCR – *T Cell Receptor* (receptor de células T)

TIM-3 – *T-cell Immunoglobulin and Mucin-domain containing-3* (domínio de imunoglobulina e mucina contendo 3 da célula T)

ARTIGO A SER SUBMETIDO À REVISTA INTERFACES: SAÚDE, HUMANAS E TECNOLOGIA

EDIÇÃO GÊNICA COM CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

EDIÇÃO GÊNICA COM CRISPR-CAS9 NA IMUNOTERAPIA DO CÂNCER

GENE EDITING WITH CRISPR-CAS9 IN CANCER IMMUNOTHERAPY

Istefany Thalita Gomes Pereira[1]
Jonas Ferreira de Almeida[2]

RESUMO: O câncer é uma doença complexa caracterizada por alterações genéticas que comprometem o controle do crescimento celular, sendo um dos principais desafios da saúde pública mundial. Nesse contexto, a imunoterapia tem se destacado como uma abordagem promissora, e a tecnologia de edição gênica CRISPR-Cas9 surge como uma estratégia inovadora para potencializar essas terapias. O presente estudo teve como objetivo analisar os benefícios e limitações da aplicação do CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem quali-quantitativa, realizada a partir de buscas nas bases de dados Scopus, SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde e Cochrane Library, utilizando descritores relacionados à edição gênica, câncer e imunoterapia. Foram incluídos estudos publicados entre 2021 e 2026, resultando na seleção de oito artigos que atenderam aos critérios estabelecidos. Os resultados demonstraram que o uso do CRISPR-Cas9 promove aumento da atividade citotóxica e da resposta antitumoral, principalmente por meio da modificação de células T (CAR-T) e células natural killer (NK), com destaque para resultados promissores em neoplasias hematológicas e glioblastoma. Entretanto, foram observadas limitações relacionadas à baixa persistência celular e à eficácia reduzida em tumores sólidos. Conclui-se que a tecnologia CRISPR-Cas9 apresenta elevado potencial na imunoterapia do câncer, embora ainda sejam necessários mais estudos clínicos para aprimorar sua aplicação e ampliar sua eficácia em diferentes contextos tumorais.

Palavras-chave: CRISPR-Cas9; imunoterapia; câncer; edição gênica; células CAR-T.

ABSTRACT: Cancer is a complex disease characterized by genetic alterations that impair the control of cell growth, representing a major public health concern. In this context, immunotherapy has emerged as a promising alternative, and CRISPR-Cas9 gene editing technology appears as an innovative strategy to enhance these therapeutic approaches. The present study aimed to analyze the benefits and limitations of CRISPR-Cas9 application in cancer immunotherapy. This is a systematic literature review, with a descriptive and quali-quantitative approach, conducted through searches in the Scopus, SciELO, PubMed, Virtual Health Library, and Cochrane Library databases. Studies published between 2021 and 2026 were included, resulting in the selection of eight articles. The results indicated that CRISPR-Cas9 contributes to increased cytotoxic activity and antitumor response, mainly through the modification of immune system cells. However, limitations related to low cellular persistence and reduced efficacy in solid tumors were observed. It is concluded that this technology presents high potential in cancer immunotherapy, although further clinical studies are needed to expand its therapeutic applicability.

Keywords: CRISPR-Cas9; immunotherapy; cancer; gene editing; CAR-T cells.

[1]Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Patos. Email: istefanypereira@biomeb.fiponline.ed.br
[2] Mestre Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina UNIFIP. Email: jonasalmeida1@fiponline.edu.br

INTRODUÇÃO

Atualmente as taxas de morbidade e mortalidade por câncer têm aumentado consideravelmente, representando uma grande ameaça à saúde. O câncer é uma doença complexa que surge de mutações acumuladas no genoma celular e no epigenoma. Essas mutações ativam oncogenes e inativam supressores de tumor, essas alterações genéticas causam a multiplicação celular descontrolada, instabilidade no material genético e a fuga dos mecanismos que regulam o crescimento celular (Hanahan, 2022).

As terapias convencionais contra o câncer, como quimioterapia, radioterapia e cirurgia, são limitadas a certos pacientes, uma vez que os tumores apresentam mutações genéticas distintas e variam entre os indivíduos. Tendo em vista a complexidade da doença, há um crescente interesse por alternativas terapêuticas. Nesse contexto, a edição do genoma tem se destacado como uma abordagem promissora para o tratamento de várias doenças (Martinez-Lage, 2018).

Existem três principais tipos de edição do genoma: nucleases de dedo de zinco, TALENs (nucleases com efeito semelhante ao ativador transcricional) e CRISPR/Cas9. Dentre eles, o CRISPR/Cas9 é a técnica mais simples e amplamente utilizada na engenharia genética. No tratamento do câncer, a edição genética oferece grande potencial, permitindo o ajuste da expressão genética e a correção de mutações (Meng; *et al*, 2023; Makarova, 2020).

A combinação do sistema CRISPR/Cas9 com o sequenciamento de última geração (NGS) tem o potencial de impulsionar os avanços no tratamento do câncer. Em especial, a tecnologia CRISPR/Cas9 vem sendo estudada para tratar diversos tipos de tumores, como carcinoma de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de mama, mieloma múltiplo, glioblastoma e leucemia, entre outros (Salsman; Dellaire, 2017).

A edição genética com CRISPR/Cas9 funciona induzindo quebras de fita dupla (DSBs) em regiões específicas do genoma, que são posteriormente reparadas pelos mecanismos celulares. O processo de reparo ocorre por meio de dois mecanismos principais, dependendo do estado da célula e da disponibilidade de um molde de reparo: a união de extremidade não homóloga (NHEJ) ou o reparo direcionado por homologia (HDR) (Martinez-Lage, 2018).

Embora tenha grande potencial e benefícios, a entrega de ferramentas de edição CRISPR/Cas9 às células-alvo in vivo ainda enfrenta desafios. Além disso, minimizar ou evitar efeitos indesejados fora do alvo continua sendo um obstáculo essencial para sua aplicação terapêutica (Chen; *et al*, 2019).

A pesquisa sobre CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer busca desenvolver tratamentos mais eficazes, personalizados e com menos efeitos adversos. Ao modificar células do sistema imunológico, essa tecnologia pode superar a resistência tumoral e ampliar as opções terapêuticas. Seu impacto abrange profissionais da saúde, indústria farmacêutica, formuladores de políticas públicas e pacientes, oferecendo novas perspectivas no combate ao câncer. Esta pesquisa teve como objetivo analisar os benefícios e limitações da aplicação do CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de cunho descritivo com abordagem quali-quantitativa, com foco em estudos publicados nos últimos cinco anos. O objetivo foi analisar as aplicações da tecnologia CRISPR-Cas9 no contexto da imunoterapia do câncer, visando identificar seus benefícios, limitações e perspectivas terapêuticas. Para a definição da pergunta norteadora da pesquisa, foi utilizada a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e Outcome), sendo a população composta por pacientes com diagnóstico de câncer, a intervenção, aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 em terapias imunológicas, a comparação com imunoterapias convencionais, e o desfecho (outcome) relacionado aos efeitos terapêuticos, eficácia clínica, redução de efeitos colaterais e personalização no tratamento do câncer.

Dessa forma, a pergunta norteadora foi: "Quais os benefícios e limitações da aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer? ". Os estudos foram identificados por meio de busca eletrônica nas bases de dados Scopus, Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Cochrane Library (Quadro 1), utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS): CRISPR-Cas9, Edição de Genes, Câncer, Neoplasia, Imunoterapia e seus correspondentes em inglês e espanhol.

Para a estratégia de busca utilizou-se a combinação dos descritores, em seus respectivos idiomas, em associação aos operadores booleanos OR e AND nas bases de dados supracitadas.

Quadro 1 - publicações encontradas durante o período de 2021 a 2026.

Decs / Base de dados	(“CRISPR-Cas9” OR “Gene editing”) AND (“Cancer” OR “neoplasms”) AND “Immunotherapy”	(“CRISPR-Cas9” OR “Edição de Genes”) AND (“Câncer” OR “Neoplasia”) AND “Imunoterapia”	(“CRISPR-Cas9” OR “Edición Génica”) AND (“Cáncer” OR “Neoplasia”) AND “Inmunoterapia”	Total
SCIELO	18	1	1	20
PUBMED	8	0	0	8
BVS	68	0	0	68
COCHRANE LIBRARY	11	0	0	11

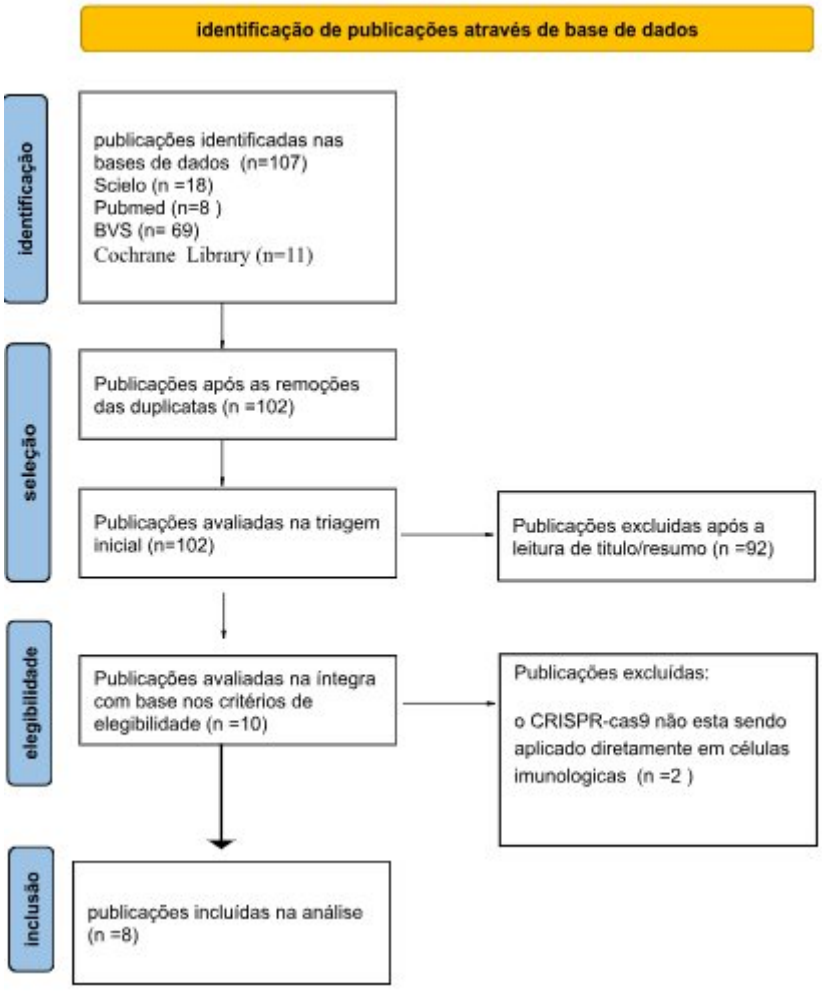
Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Como critérios de inclusão, foram incluídos na amostra os estudos publicados entre 2021 e 2026, com foco na aplicação do CRISPR-Cas9 em imunoterapia do câncer, disponíveis gratuitamente na íntegra e redigidos em inglês, português ou espanhol. Foram considerados artigos originais, incluindo estudos experimentais (*in vitro* e *in vivo*) e ensaios clínicos.

Já nos critérios de exclusão, foram desconsiderados estudos duplicados entre as bases, estudos que não abordem diretamente a relação entre CRISPR-Cas9 e imunoterapia, além de relatos de casos, resumos, cartas ao editor e outras publicações fora do escopo proposto. Dois revisores avaliaram independentemente os títulos e os resumos de todos os estudos de prevalência identificados na busca eletrônica.

Após a aplicação dos descritores e operadores booleanos, foram identificados estudos relacionados ao uso da tecnologia CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer. Em seguida, foram aplicados filtros quanto ao período de publicação, tipo de estudo e disponibilidade de texto completo. Posteriormente, realizou-se a triagem por títulos, resumos e leitura na íntegra, conforme critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ao final do processo, oito estudos foram selecionados para compor a amostra da revisão, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos segundo o PRISMA.



Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Os trabalhos foram então coletados e tabulados para composição dos resultados, utilizando-se do software Microsoft Word, os quadros foram então compostos por dados encontrados nos estudos selecionados, sendo utilizado as seguintes informações: título, autor, ano de publicação, Tipo de estudo, Tipo de câncer abordado, Estratégia imunoterapêutica utilizada, principais resultados terapêuticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos incluídos na revisão contemplam diferentes abordagens de imunoterapia baseadas na edição gênica por CRISPR-Cas9, com destaque para a modificação de células T (CAR-T) e células natural killer (NK). De modo geral, as estratégias empregadas envolvem a inserção de receptores específicos para reconhecimento tumoral, a deleção de genes associados

à inibição da resposta imunológica e o aprimoramento da atividade citotóxica das células imunes.

Os artigos analisados abrangem tanto estudos pré-clínicos quanto ensaios clínicos de fase inicial, incluindo diferentes tipos de câncer, como neoplasias hematológicas, tumores sólidos e glioblastoma. A caracterização dos estudos incluídos está apresentada no Quadro 2, enquanto a síntese dos principais achados encontra-se no Quadro 3.

Quadro 2 - Caracterização dos estudos incluídos na revisão sobre a utilização da tecnologia CRISPR-Cas9 na imunoterapia do câncer

Autor/Ano	Título	Tipo de estudo	Tipo de câncer abordado
Zhang *et al*., 2022.	Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL	Estudo pré-clínico e ensaio clinico	Linfoma não Hodgkin de células B
Foy *et al*., 2022.	Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy	Ensaio clínico de fase I	Tumores sólidos
Wang *et al*., 2021.	Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors	Ensaio clinico de fase I	Tumores sólidos
Iyer *et al*., 2024.	Safety and activity of CTX130, a CD70-targeted allogeneic CRISPR-Cas9-engineered CAR T-cell therapy, in patients with relapsed or refractory T-cell malignancies (COBALT-LYM): a single-arm, open-label, phase 1, dose-escalation study	Um estudo de fase 1	Neoplasias de células T
Li *et al*., 2026.	Intrathecal CRISPR-edited allogeneic IL-13Rα2 CAR T Cells for recurrent high-grade Glioma: preclinical characterization and phase I trial	Estudo pré-clínico e ensaio clínico	Glioblastoma
Nakazawa *et al*., 2024.	Characterization of HIF-1α Knockout Primary Human Natural Killer Cells Including Populations in Allogeneic Glioblastoma	Estudo pré-clinico	Glioblastoma
Guo *et al*., 2021.	CBLB ablation with CRISPR/Cas9 enhances cytotoxicity of human placental stem cell-derived NK cells for cancer immunotherapy	Estudo pré-clinico	Leucemia mieloide aguda e tumores sólidos

Morimoto *et al*., 2021.	CRISPR-Cas9–Mediated TIM3 Knockout in Human Natural Killer Cells Enhances Growth Inhibitory Effects on Human Glioma Cells.	Estudo pré-clinico	Glioblastoma

Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Os estudos incluídos nesta revisão evidenciam diferentes estratégias imunoterapêuticas baseadas na edição gênica por CRISPR-Cas9, com destaque para a modificação de células T e células NK. As abordagens envolvendo células CAR-T concentram-se principalmente na inserção de receptores específicos e na remoção de genes inibitórios, com o objetivo de aumentar a eficácia da resposta imune contra células tumorais. Por outro lado, os estudos com células NK enfatizam a deleção de genes relacionados a checkpoints imunológicos e fatores regulatórios, visando potencializar a citotoxicidade e a capacidade de eliminação tumoral. De forma geral, os artigos analisados demonstram resultados promissores, embora ainda existam limitações relacionadas à eficácia clínica e à persistência celular em alguns contextos.

Quadro 3 - Síntese das estratégias imunoterapêuticas e dos principais resultados dos estudos incluídos na revisão

Autor/Ano	Estratégia imunoterapêutica	Resultados terapêuticos
Zhang *et al*., 2022.	Células CAR-T anti-CD19 não virais produzidas por CRISPR-Cas9 com integração no gene PD-1, associadas à quimioterapia de depleção linfática	Alta taxa de remissão completa (87,5%), respostas duradouras e baixa toxicidade, sem eventos adversos graves em pacientes com linfoma não Hodgkin de células B
Foy *et al*., 2022.	Células T com TCR específico para neoantígenos (neoTCR) produzidas por edição não viral via CRISPR-Cas9 com knockout de TRAC/TRBC e inserção de TCR personalizado	A abordagem demonstrou viabilidade e segurança clínica, com detecção das células T transgênicas em biópsias tumorais após a infusão; porém, a resposta antitumoral foi limitada.
Wang *et al*., 2021.	Células CAR-T específicas para mesotelina geneticamente modificadas por CRISPR-Cas9 com disrupção dos genes PD-1 (PDCD1) e TCR (TRAC)	Ausência de toxicidades graves e evidência de atividade antitumoral em modelos pré-clínicos; entretanto, baixa persistência das células CAR-T e eficácia clínica limitada, com poucos casos de doença estável e predominância de progressão tumoral
Iyer *et al*., 2024.	Células CAR-T anti-CD70 editadas por CRISPR-Cas9	Evidência de atividade antitumoral, com respostas completas e parciais em parte dos pacientes, e perfil de segurança controlável

Li *et al*., 2026.	Células CAR-T alogênicas anti-IL-13Rα2 (receptor alfa 2 da interleucina 13) editadas por CRISPR-Cas9 com knockout de TCR e HLA-I, administradas por via intratecal	Alta atividade antitumoral, com resposta completa e respostas parciais em pacientes com glioma de alto grau recorrente, associada a perfil de segurança favorável e ausência de eventos adversos graves
Nakazawa *et al*., 2024.	Células NK com deleção do gene HIF-1α por CRISPR-Cas9	Aumento da citotoxicidade e maior inibição do crescimento tumoral, com aumento da apoptose em células de glioblastoma
Guo *et al*., 2021.	Células NK derivadas de células-tronco CD34+ com deleção do gene CBLB por CRISPR-Cas9	Aumento significativo da citotoxicidade contra células tumorais, com maior controle do crescimento tumoral in vitro e in vivo, além de aumento da proliferação e atividade antitumoral das células NK
Morimoto *et al*., 2021.	Células NK com deleção do gene TIM3 por CRISPR-Cas9	Aumento da inibição do crescimento tumoral em células de glioblastoma, com maior atividade antitumoral das células NK

Fonte: dados da pesquisa, 2026.

Diversas pesquisas mostram que o uso da tecnologia de edição gênica CRISPR-Cas9 aumenta a atividade citotóxica e a resposta antitumoral das células imunológicas. Isso indica um grande potencial para a imunoterapia do câncer. Esses resultados foram mais evidentes em estudos envolvendo neoplasias hematológicas e glioblastoma (Zhang *et al*., 2022; Li *et al*., 2026). No entanto, ainda existem limitações relacionadas à baixa persistência celular e à eficácia reduzida em tumores sólidos, evidenciando a necessidade de mais estudos clínicos e da aplicação da técnica em diferentes contextos tumorais (Foy *et al*., 2022; Wang *et al*., 2021).

Entre os estudos analisados, as terapias CAR-T destacaram-se por apresentar bons resultados em neoplasias hematológicas. Iyer *et al*. (2024) observaram segurança e resultados expressivos de remissão completa e parcial em linfomas de células T tratados com CTX130, uma terapia CAR-T alogênica modificada por CRISPR-Cas9 e direcionada ao antígeno CD70. Da mesma forma, Zhang *et al*. (2022) também utilizaram células CAR-T direcionadas a genes específicos e obtiveram elevada taxa de remissão completa associada à baixa toxicidade em pacientes com linfoma não Hodgkin de células B. Esses achados demonstram o potencial da tecnologia no desenvolvimento de tratamentos mais específicos e eficazes contra o câncer.

Além das neoplasias hematológicas, resultados promissores também foram observados em tumores do sistema nervoso central, como o glioblastoma. Li *et al*. (2026) demonstraram respostas clínicas relevantes e perfil favorável de segurança em pacientes tratados com células CAR-T alogênicas anti-IL-13Rα2 (receptor alfa 2 da interleucina 13), editadas por CRISPR-Cas9 e administradas por via intratecal. Nesse estudo, também foram realizadas deleções da

cadeia alfa do receptor de células T (TCR) e do antígeno leucocitário humano classe I (HLA-I). Esses achados são particularmente relevantes diante da elevada agressividade do glioblastoma e das limitadas opções terapêuticas disponíveis, sugerindo que a tecnologia CRISPR-Cas9 pode ampliar a aplicação das terapias celulares em tumores sólidos de alta complexidade.

Apesar dos avanços recentes observados nas neoplasias hematológicas e em gliomas, a aplicação das terapias celulares editadas por CRISPR-Cas9 em outros tumores sólidos ainda apresenta limitações importantes. Foy *et al*. (2022) relataram baixa expansão e persistência celular *in vivo*, além de desafios relacionados ao processo terapêutico personalizado, como a longa etapa de isolamento, clonagem, validação e seleção dos neoTCRs, o que pode comprometer o tempo de aplicação e os benefícios clínicos da terapia. De forma semelhante, Wang *et al*. (2021) observaram resposta antitumoral limitada e curta permanência das células CAR-T após a infusão, sugerindo que a modificação genética isolada pode não ser suficiente para superar as barreiras impostas pelo microambiente tumoral. Esses achados indicam que, embora promissora, a terapia ainda demanda novas estratégias de otimização para tumores sólidos.

Além das terapias baseadas em células T, a edição gênica por CRISPR-Cas9 também demonstrou potencial na modificação de células natural killer (NK), importantes componentes da imunidade inata com capacidade natural de reconhecer e eliminar células tumorais. Nakazawa *et al*. (2024) observaram aumento da citotoxicidade e maior indução de apoptose em células de glioblastoma após deleção do gene HIF-1α. De forma semelhante, Guo *et al*. (2021) relataram aumento significativo da atividade antitumoral e maior controle do crescimento tumoral após deleção do gene CBLB em células NK derivadas de células-tronco. Morimoto *et al*. (2021) também demonstraram que a deleção do gene TIM3 potencializou o efeito inibitório sobre células de glioma. Apesar dos resultados promissores, esses achados ainda se concentram em estudos pré-clínicos, sendo necessárias novas estratégias capazes de induzir e manter células NK ativadas no microambiente tumoral, a fim de ampliar sua eficácia terapêutica e consolidar essa abordagem como alternativa complementar às terapias CAR-T.

Além disso, Chen *et al*. (2019) destacaram que a ocorrência de efeitos indesejados fora do alvo ainda representa um desafio relevante para a aplicação terapêutica da tecnologia CRISPR-Cas9. Da mesma forma, Foy *et al*. (2022) e Wang *et al*. (2021) observaram que o CRISPR-Cas9 constitui uma técnica inovadora e promissora, porém ainda apresenta diversas limitações, como a baixa persistência celular, a eficácia terapêutica reduzida em tumores sólidos e a complexidade relacionada às modificações necessárias no microambiente tumoral para

obtenção de melhores resultados. Nesse contexto, Lin *et al*. (2023) demonstraram que estratégias baseadas em nanocarreadores direcionados podem representar uma alternativa promissora para otimizar a entrega intracelular da Cas9 RNP e ampliar a eficácia da edição gênica em células tumorais.

Considerando os achados apresentados, a tecnologia CRISPR-Cas9 tem um elevado potencial para otimizar a imunoterapia do câncer, especialmente por meio da modificação de células do sistema imunológico, como células T e células natural killer (NK). Os resultados mais expressivos foram observados em neoplasias hematológicas, com avanços também relevantes em glioblastoma. Entretanto, a eficácia terapêutica ainda se mostra variável em tumores sólidos, nos quais persistem desafios relacionados à baixa persistência celular, ao microambiente tumoral imunossupressor e à necessidade de maior validação clínica. De modo geral, o CRISPR-Cas9 vem se consolidando como uma ferramenta versátil e inovadora, com potencial para transformar futuras abordagens terapêuticas em oncologia. Dessa forma, a ampliação dos ensaios clínicos e o aperfeiçoamento das estratégias de edição gênica serão fundamentais para consolidar essa tecnologia como uma alternativa segura, precisa e eficaz no tratamento oncológico.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos analisados, evidencia-se que a tecnologia CRISPR-Cas9 apresenta potencial terapêutico promissor na imunoterapia do câncer, especialmente pela possibilidade de edição precisa de células imunológicas e aprimoramento da resposta antitumoral.

Contudo, sua aplicação clínica ainda é limitada por desafios como a escassez de ensaios clínicos robustos, heterogeneidade metodológica, dificuldades na entrega dos sistemas de edição gênica, possíveis efeitos fora do alvo e custos elevados. Além disso, a eficácia ainda é mais consistente em neoplasias hematológicas, permanecendo restrições importantes em tumores sólidos.

Dessa forma, a consolidação do CRISPR-Cas9 como estratégia terapêutica dependerá da ampliação de estudos clínicos controlados e de longo prazo, que permitam avaliar sua segurança, efetividade e aplicabilidade em diferentes contextos oncológicos.

REFERÊNCIAS

CHEN, Minjiang et al. CRISPR-Cas9 for cancer therapy: Opportunities and challenges.

Cancer letters, v. 447, p. 48-55, 2019. DOI: https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.017.

FOY, Susan P. et al. Non-viral precision T cell receptor replacement for personalized cell therapy. **Nature**, v. 615, n. 7953, p. 687-696, 2023. DOI: 10.1038/s41586-022-05531-1.

GUO, Xuan et al. CBLB ablation with CRISPR/Cas9 enhances cytotoxicity of human placental stem cell-derived NK cells for cancer immunotherapy. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 9, n. 3, p. e001975, 2021. DOI: 10.1136/jitc-2020-001975.

HANAHAN, Douglas. Hallmarks of cancer: new dimensions. **Cancer discovery**, v. 12, n. 1, p. 31-46, 2022. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

IYER, Swaminathan P. et al. Safety and activity of CTX130, a CD70-targeted allogeneic CRISPR-Cas9-engineered CAR T-cell therapy, in patients with relapsed or refractory T-cell malignancies (COBALT-LYM): a single-arm, open-label, phase 1, dose-escalation study. **The lancet oncology**, v. 26, n. 1, p. 110-122, 2025. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00508-4.

LI, Xuetao et al. Intrathecal CRISPR-edited allogeneic IL-13Rα2 CAR T Cells for recurrent high-grade Glioma: preclinical characterization and phase I trial. **Nature Communications**, v. 17, n. 1, p. 1362, 2026. DOI: 10.1038/s41467-025-68112-6.

LIN, Yi et al. Folate receptor-mediated delivery of Cas9 RNP for enhanced immune checkpoint disruption in cancer cells. **Small**, v. 19, n. 2, p. 2205318, 2023.

MAKAROVA, Kira S. et al. Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: a burst of class 2 and derived variants**. Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 2, p. 67-83, 2020. DOI: 10.1038/s41579-019-0299-x.

MARTINEZ-LAGE, Marta et al. CRISPR/Cas9 for cancer therapy: hopes and challenges. **Biomedicines**, v. 6, n. 4, p. 105, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines6040105.

MENG, Hui et al. Application of CRISPR-Cas9 gene editing technology in basic research, diagnosis and treatment of colon cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1148412, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1148412.

MORIMOTO, Takayuki et al. CRISPR-Cas9–mediated TIM3 knockout in human natural killer cells enhances growth inhibitory effects on human glioma cells**. International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3489, 2021. DOI: 10.3390/ijms22073489.

NAKAZAWA, Tsutomu et al. Characterization of HIF-1α knockout primary human natural killer cells including populations in allogeneic glioblastoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 5896, 2024. DOI: 10.3390/ijms25115896.

SALSMAN, Jayme; DELLAIRE, Graham. Precision genome editing in the CRISPR era. **Biochemistry and cell biology**, v. 95, n. 2, p. 187-201, 2017. DOI: 10.1139/bcb-2016-0137.

WANG, Zhenguang et al. Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors. **Cellular & molecular immunology**, v. 18, n. 9, p. 2188-2198, 2021. DOI: 10.1038/s41423-021-00749-x.

ZHANG, Jiqin et al. Non-viral, specifically targeted CAR-T cells achieve high safety and efficacy in B-NHL. **Nature**, v. 609, n. 7926, p. 369-374, 2022. DOI: 10.1038/s41586-022-05140-y.

ANEXO A: Instruções para autores da Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia

Diretrizes para Autores
NORMAS GERAIS

A Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia aceita para publicação trabalhos na forma de artigos originais, artigos de revisão, relatos de casos/relatos de experiência e comunicação breve. O conteúdo dos trabalhos é de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor-Chefe, dos Editores de Seção ou dos membros do Conselho Editorial.

A publicação simultânea de manuscritos descrevendo o mesmo trabalho em diferentes periódicos não é aceitável. Os direitos de publicação passam a ser da Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, portanto é obrigatória a concordância de autorização para publicação e cessão dos direitos autorais.

A Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia manterá em sigilo os nomes dos avaliadores e consultores *ad hoc*, quando se tratar de análises dos trabalhos enviados. Os mesmos irão oferecer pareceres sobre a recusa ou aceitação dos trabalhos, podendo inclusive, sugerir a realização de alterações necessárias para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista.

Os trabalhos envolvendo estudos com humanos ou animais deverão ter pareceres institucionais dos Comitês de Ética de Pesquisa em Seres Humanos ou em Animais, autorizando tais estudos. Adicionalmente, a Rev. Interfaces poderá solicitar, quando julgar necessário, documento que comprove a autorização dos indivíduos envolvidos nas pesquisas, mesmo quando o envolvimento humano ocorra de forma indireta.

Os trabalhos que envolverem a utilização de espécies botânicas deverão apresentar identificação oficial realizada por herbários. Para trabalhos envolvendo a utilização de produtos de origem natural, a Rev. Interfaces poderá solicitar o registro no Conselho de Gestão de Patrimônio Genético – SisGen, sempre que julgar necessário.

O artigo deverá ser submetido, exclusivamente, por meio do sistema eletrônico SER.

TERMO DE RESPONSABILIDADE

O autor que submeter trabalho, utilizando acesso ao sistema da revista por meio de login e senha, assume a total responsabilidade pelo conteúdo do trabalho enviado e automaticamente está declarando que todos os outros autores possuem conhecimento e estão de acordo com a condição de submissão à Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia para avaliação e possível publicação.

O autor, responsável pela submissão eletrônica, também está declarando para todos os efeitos que o mesmo não foi submetido simultaneamente à apreciação por outros periódicos, tratando-se de material inédito. Considera-se ainda que o autor que realiza a submissão é intitulado como o responsável pelo recebimento das mensagens enviadas pelo editor da revista.

ATENÇÃO: A Rev. Interfaces sugere que, antes de enviar o manuscrito, os autores realizem uma avaliação baseado em algumas indagações, cujas respostas positivas procedam em chances de aceitação do trabalho:

1. O seu manuscrito contribui significativamente para o conhecimento na área?
2. As referências bibliográficas são decorrentes de trabalhos científicos divulgados em Periódicos de boa/ótima qualificação e de pelo menos nos últimos 5 anos?
3. O seu manuscrito está atendendo criteriosamente as normas de formatação da Revista?
4. Você reconhece que seu manuscrito está classificado de acordo as modalidades adotadas pela Revista, como: artigo original, artigo de revisão, resumo expandido, carta ou relato de caso e comunicação breve?
5. A metodologia descrita está coerente de modo que seu artigo possa ser bem compreendido?
6. Os objetivos e conclusões estão descritos com clareza?
7. Atentou para a qualidade da redação do manuscrito?
8. As Tabelas e ilustrações (Figuras, fluxogramas, gráficos, etc) estão bem resolvidas e organizadas?

NORMAS PARA FORMATAÇÃO

Os manuscritos deverão ser acompanhados de uma carta de submissão, cujo texto deverá ser inserido no espaço "Comentários para o Editor", ou como documento suplementar.

Os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas da revista e em formato compatível ao Microsoft Word, Open Office ou RTF (desde que não ultrapasse os 2MB) **entre 12 e no máximo 20 páginas**, digitados para papel tamanho A4, com fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento duplo entre linhas em todo o texto, margem superior e esquerda igual a 3 cm, inferior e direita igual a 2 cm; parágrafos alinhados em 1,5 cm.

Observação: a comunicação breve devem ter, excepcionalmente, entre 05 e 08 páginas e incluir até 02 figuras e/ou tabelas. A formatação deve seguir o estilo geral para manuscritos descrito com mais detalhes logo abaixo.

Os metadados devem ser completamente preenchidos, incluindo endereço completo e detalhado da instituição de todos os autores e e-mail. A Rev. Interfaces recomenda que os autores adicionem os respectivos números ORCID. O cadastro pode ser feito em orcid.org/register

O manuscrito deverá apresentar a seguinte estrutura:

Título: centralizado, caixa alta, negrito e Times New Roman 14. Logo abaixo deverá apresentar o título correspondente em língua inglesa, no mesmo formato.

Resumo e Abstract: deverão ser apresentados na primeira página do manuscrito, digitados em espaço duplo, com até 250 palavras, contemplando aspectos dos itens Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões (sem necessitar destacar os títulos dos índices). Logo abaixo destacar 3 palavras-chaves (Keywords), separadas por ponto e vírgula (;). As palavras-chaves deverão ser distintas do título do manuscrito.

O resumo deve ser conciso, informativo e completo, evitando expressões redundantes. Para manuscritos em português ou espanhol, é necessário apresentar versão para o inglês (abstract).

Autores e Afiliações: não deverá conter informações sobre nomes de autores e afiliação.

Os autores devem assegurar que estas informações foram excluídas do arquivo submetido. Para isso, além de retirar as informações do texto, também é necessário remover

autorias do documento: para arquivos do tipo Microsoft Office, a identificação do autor deve ser removida das propriedades do documento (menu Arquivo > Propriedades), iniciando em Arquivo, no menu principal, clique em: Arquivo > Salvar como... > Ferramentas (para arquivos do tipo Mac) > Opções de segurança... > Remover informações pessoais do arquivo ao salvar > OK > Salvar

Manuscritos contendo informações de autoria não serão considerados para avaliação.

Estrutura do Texto: deverá contemplar os seguintes tópicos: introdução, metodologia/material e métodos, resultados/discussão (podendo ser separado ou em conjunto), conclusão, agradecimentos, referências, figuras, tabelas e as respectivas legendas. Todo o texto deverá estar na forma justificada.

Referências: deverão ser apresentadas na ordem alfabética, de acordo com o estilo Autor, data. Nas publicações com até cinco autores, citam-se todos; acima desse número, cita-se o primeiro seguido da expressão et alii (abreviada et al.). O D.O.I. deve ser inserido sempre que possível.

As páginas deverão ser numeradas no canto superior direito a partir da **Introdução** até as **Referências. Também é necessário que o número de linhas esteja indicado em todo o manuscrito, de forma contínua.**

Tabelas e ilustrações deverão ser inseridas ao longo do manuscrito, logo após citadas no texto. Não serão aceitos manuscritos que apresentarem tabelas e ilustrações em páginas separadas ou fora do texto.

Ilustrações (figuras e esquemas) devem estar no formato tif e apresentar resolução de 300 dpi. Após a aprovação, os autores serão convidados a ajustar o layout final do manuscrito conforme orientado pelo editor.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.