



EDIÇÃO GENÉTICA NO REPARO DE GENES TUMORAIS EM TECIDOS MOLES: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Farley Silva Duarte

Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário Faminas (FAMINAS MURIAÉ)
Instituição: Centro Universitário Faminas(FAMINAS MURIAÉ)
Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655, Universitário, Muriaé -MG, Brasil
E-mail: farley.duarte2@gmail.com

Martina Rossi Milão

Médica Residente em Clínica Médica
Instituição: Casa de Caridade de Muriaé Hospital São Paulo (Muriaé-MG)
Endereço: Rua Coronel Izalino, 187, Centro, Muriaé -MG, Brasil
E-mail: tinarossi04@hotmail.com

Beatriz de Sousa Faria

Médica Residente em Clínica Médica
Instituição: Casa de Caridade de Muriaé Hospital São Paulo (Muriaé-MG)
Endereço: Rua Coronel Izalino, 187, Centro, Muriaé -MG, Brasil
E-mail: beatrizsfaria07@gmail.com

Maria Eduarda Silvestre Carvalho

Médica Residente em Clínica Médica
Instituição: Casa de Caridade de Muriaé Hospital São Paulo (Muriaé-MG)
Endereço: Rua Coronel Izalino, 187, Centro, Muriaé -MG, Brasil
E-mail: eduarda.silvestre@gmail.com

Lara Varela Bastos Pacheco

Acadêmica de Medicina pelo Centro Universitário Faminas (FAMINAS MURIAÉ)
Instituição: Centro Universitário Faminas (FAMINAS MURIAÉ)
Endereço: Avenida Cristiano Ferreira Varella, 655, Universitário, Muriaé -MG, Brasil
E-mail: larabastosfaculdade@gmail.com



RESUMO

Introdução: A edição genética, uma tecnologia avançada que permite a modificação precisa do DNA, tem se mostrado uma ferramenta promissora no combate a tumores. Ao alterar diretamente as sequências genéticas responsáveis pelo desenvolvimento de câncer, essa técnica oferece novas possibilidades de tratamento, especialmente em casos onde os tumores são causados por mutações genéticas específicas. Esse estudo visa averiguar a aplicabilidade de tal tecnologia no âmbito clínico, bem como sua eficácia e segurança. **Objetivo:** Investigar, interpretar e revisar os achados sobre a edição genética no reparo de genes tumorais em tecidos moles, tal como discutir a viabilidade do tratamento, a fim de promover maior qualidade de vida e terapêutica adequada para cada caso individual dos pacientes. **Metodologia:** Utilizou-se a base Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), sob os descritores *genetic editing AND cancer*, com seleção de artigos de revisão e artigos originais nos últimos 5 anos, seguindo os critérios de elegibilidade. Foram encontrados 533 artigos, dos quais foram selecionados 34 elegíveis. **Resultados:** Ao analisar os dados e evidências apresentados, infere-se que a edição do genoma humano é possível em escala clínica e apresenta bons resultados, se mostrando uma forte candidata para terapia quanto às neoplasias. No entanto, são necessários estudos adicionais para confirmar esses resultados e determinar sua eficácia em longo prazo.

Palavras-chave: Edição genética, Câncer, tecidos moles

Abstract

Introduction: Genetic editing, an advanced technology that allows precise modification of DNA, has proven to be a promising tool in combating tumors. By directly altering the genetic sequences responsible for cancer development, this technique offers new treatment possibilities, especially in cases where tumors are caused by specific genetic mutations. This study aims to investigate the applicability of such technology in the clinical setting, as well as its efficacy and safety. **Objective:** To investigate, interpret, and review findings on genetic editing in the repair of tumor genes in soft tissues, as well as to discuss the feasibility of the treatment, in order to promote better quality of life and appropriate therapy for each individual patient case. **Methodology:** The Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) database was used with the descriptors "genetic editing" AND "cancer," selecting review articles and original articles from the last 5 years, following eligibility criteria. A total of 533 articles were found, of which 34 were eligible. **Results:** By analyzing the data and evidence presented, it is inferred that human genome editing is feasible on a clinical scale and shows promising results, emerging as a strong candidate for neoplasia therapy. However, further studies are needed to confirm these results and determine their long-term efficacy.

Keywords: Genetic editing, Cancer, soft tissue.

Dados da publicação: Artigo recebido em 05 de Julho e publicado em 25 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-4286-4298>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





1 INTRODUÇÃO

Inicialmente, é necessário definir o que é tecido mole para que seja possível promover uma edição gênica como terapia a um tumor ocasionado nessa região. Nesse sentido, vale destacar que tecido mole nada mais é que um termo que indica células ou tecidos do corpo que são relacionados onde esses estão conectados. No corpo, o que não são considerados ossos ou órgãos são considerados tecidos moles. Além disso, a composição de um tecido mole é feita basicamente de colágeno, elastina, componentes fibrosos não celulares que conferem elasticidade e hidratação às células.

Ademais, no que se refere à edição genética, é um método de fazer edição no DNA de um tecido, entretanto a especificidade nem sempre é precisa. Para isso, é de praxe utilizar a enzima Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) para mutar os pares de bases nitrogenadas a fim de promover alterações nas características das células. Essa enzima é uma ferramenta molecular usada nas edições genéticas precisas de genes em células de humanos, sendo possível cortar sequências de DNA em locais específicos, permitindo que genes possam ser adicionados, modificados ou removidos.

Portanto, existem pacientes que têm doenças genéticas raras com predisposição ao aparecimento de tumores e câncer, fazendo-se imprescindível o desenvolvimento da pesquisa sobre edição genética em tumores nos tecidos moles.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com pesquisa de artigos na base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE/PubMed). As buscas foram realizadas com o seguinte descritor inserido na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *genetic editing; cancer*. Utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR” em diferentes combinações. Foram selecionados artigos de revisão e artigos originais, mediante os seguintes critérios de inclusão: 1) Somente estudos que

abordam os descritores e palavras-chave selecionados; 2) Os descritores *genetic editing* e *cancer* com suas variações foram obrigatórios em todas as pesquisas; 3) Os artigos selecionados se encontram no idioma em inglês; 4) Estudos publicados nos últimos cinco anos; 5) Artigos envolvendo apenas humanos.

Inicialmente, em Agosto de 2024, encontrou-se 2.143 textos na base de dados MEDLINE/PubMed. Em uma nova etapa de avaliação, tendo em vista o objetivo principal desta pesquisa, foram excluídos mais 1.610, restando 533 artigos para inclusão no estudo. A seguir, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 499 pois não se enquadraram nos critérios de inclusão, restando 34 artigos para inclusão no estudo.

3 RESULTADOS

Dentre os 34 artigos previamente selecionados, os dez de maior relevância estão expostos na tabela a seguir, correspondendo uma síntese dos principais referenciais teóricos obtidos na busca bibliográfica deste estudo. A escolha dos artigos contemplou publicações de autores e periódicos de diferentes nacionalidades embora as obras sejam redigidas em língua inglesa.

Tabela 1. Características dos estudos sobre edição genética no reparo de genes tumorais em tecidos moles: títulos, autores, periódicos e metodologia.

Título	Autores	Periódicos	Metodologia
CD70-Targeted Allogeneic CAR T-Cell Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma.	Pal, Sumanta K et al.	<i>Cancer discovery</i>	Ensaio clínico randomizado
Preclinical Anticipation of On- and Off-Target Resistance Mechanisms to Anti-Cancer Drugs: A	Dziubańska-Kusibab, Paulina J et al.	<i>International journal of molecular sciences</i>	Revisão bibliográfica



Systematic Review.			
Genome editing approaches with CRISPR/Cas9: the association of NOX4 expression in breast cancer patients and effectiveness evaluation of different strategies of CRISPR/Cas9 to knockout Nox4 in cancer cells.	Javadi, Marzieh et al.	<i>BMC cancer</i>	Metanálise
IMMUNOREACT 5: female patients with rectal cancer have better immune editing mechanisms than male patients - a cohort study.	Spolverato, Gaya et al.	<i>International journal of surgery (London, England)</i>	Estudo coorte
A multiplexed in vivo approach to identify driver genes in small cell lung cancer.	Lee, Myung Chang et al.	<i>Cell reports vol.</i>	Ensaio clínico randomizado
CRISPR/Cas9 encouraged CAR-T cell immunotherapy reporting efficient and safe clinical results towards cancer.	Khan, Afreen, and Esha Sarkar.	<i>Cancer treatment and research communications</i>	Revisão bibliográfica
A Systematic Review on PD-1 Blockade and PD-1 Gene-Editing of CAR-T Cells for Glioma Therapy:	Abdoli Shadbad, Mahdi et al.	<i>Frontiers in immunology</i>	Revisão bibliográfica

From Deciphering to Personalized Medicine.			
Phase I study of CAR-T cells with PD-1 and TCR disruption in mesothelin-positive solid tumors.	Wang, Zhenguang et al.	<i>Cellular & molecular immunology</i>	Ensaio clínico randomizado
CRISPR/Cas systems to overcome challenges in developing the next generation of T cells for cancer therapy.	Huang, Dennis et al.	<i>Advanced drug delivery reviews</i>	Metanálise
CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer.	Stadtmauer, Edward A et al.	<i>Science (New York, N.Y.)</i>	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Autoria própria, 2024.

4 DISCUSSÃO

A priori, no que se refere à base genética do aparecimento de células tumorais, está intimamente relacionado aos genes de reparo, pois as células têm bilhões de bases nitrogenadas, todas com atividade mitótica intensa, algumas com atividades mais aceleradas que as outras, e com isso, o que irá regular e reparar erros nessa divisão serão um grupo específico de polimerase de acordo com o tecido que esteja em divisão.

1.1 DIVISÃO DE DNA

Em geral, as regiões onde a divisão mitótica é mais acelerada está sucessível a maior probabilidade de erros e, uma vez que há diversos mecanismos de reparo de DNA, sendo cada um responsável por uma parte, se houve uma mutação na sequência de DNA que codifica esses mecanismos de reparo de DNA, ele não atuará de forma genuína, logo aquela célula defeituosa



onde a enzima reparadora não atuou, passará sua informação genética adiante na sua linhagem descendente de mitoses. Em suma, essa linhagem ocasionará células tumorais, que são células com erros genéticos.

1.2 FERRAMENTAS A SEREM UTILIZADAS NA CLIVAGEM

Nesse viés, para a edição gênica, são utilizadas algumas ferramentas, sendo essas proteínas e enzimas. Dessa forma, as homing endonucleases (HEs) são capazes de clivar as duplas fitas de DNA em lugares específicos, por conseguinte essa alteração será direcionada aos pares de base mutados para executar o seu reparo. Por esse sentido, a HEs clivará os substratos de DNA como dímeros e sem domínio de ligação, e na sequência as nucleases zinc finger (ZFNs) combinadas com proteíns zinc fringer (ZFPs) se ligarão ao domínio de clivagem Fok I, essa que é uma enzima de restrição, mas quando dimerizada adquire função catalítica. Ademais, transcription activator-like effector nucleases (TALENs) reconhecerão os locais para se ligar, sendo dois TALE DNA e os pares de base reconhecido pela Fok I. Assim, a proteína 9 associada a CRISPR (Cas9) é enviada para as sequências de DNA complementares, por meio do RNA guia, e que terá como alvo a montagem da sequência de base para adicionar à região que foi alvejada.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, nosso estudo evidenciou que a edição do genoma humano é possível em escala clínica. Observamos que, embora os resultados clínicos iniciais sejam seguros, trata-se de um novo método terapêutico, onde será necessário adquirir mais experiência com um maior número de pacientes, com infusões que apresentem maior eficiência de edição e um período de observação mais longo após a infusão, para avaliar completamente a segurança dessa abordagem.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. SHITARA, Kohei et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced gastric cancer: exploratory biomarker analysis of the randomized, phase 2 DESTINY-Gastric01 trial. **Nature Medicine**, p. 1-10, 2024.
2. PAL, Sumanta K. et al. CD70-Targeted Allogeneic CAR T-Cell Therapy for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma. **Cancer Discovery**, p. OF1-OF14, 2024.
3. BUYUKCELEBI, Kadir et al. Integrating leiomyoma genetics, epigenomics, and single-cell transcriptomics reveals causal genetic variants, genes, and cell types. **Nature communications**, v. 15, n. 1, p. 1169, 2024.
4. DZIUBAŃSKA-KUSIBAB, Paulina J.; NEVEDOMSKAYA, Ekaterina; HAENDLER, Bernard. Preclinical Anticipation of On-and Off-Target Resistance Mechanisms to Anti-Cancer Drugs: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 2, p. 705, 2024.
5. JAVADI, Marzieh; SAZEGAR, Hossein; DOOSTI, Abbas. Genome editing approaches with CRISPR/Cas9: the association of NOX4 expression in breast cancer patients and effectiveness evaluation of different strategies of CRISPR/Cas9 to knockout Nox4 in cancer cells. **BMC cancer**, v. 23, n. 1, p. 1155, 2023.
6. BRUEDIGAM, Claudia et al. Imetelstat-mediated alterations in fatty acid metabolism to induce ferroptosis as a therapeutic strategy for acute myeloid leukemia. **Nature Cancer**, v. 5, n. 1, p. 47-65, 2024.
7. SPOLVERATO, Gaya et al. IMMUNOREACT 5: female patients with rectal cancer have better immune editing mechanisms than male patients—a cohort study. **International Journal of Surgery**, v. 109, n. 3, p. 323-332, 2023.
8. LEE, Myung Chang et al. A multiplexed in vivo approach to identify driver genes in small cell lung cancer. **Cell reports**, v. 42, n. 1, 2023.
9. HADDAD, Robert I. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 12, p. 2166-2180, 2023.
10. 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.
11. KHAN, Afreen; SARKAR, Esha. CRISPR/Cas9 encouraged CAR-T cell immunotherapy reporting efficient and safe clinical results towards cancer. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 33, p. 100641, 2022.
12. ATKINS, Michael B. et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: the DREAMseq trial—ECOG-ACRIN EA6134. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 2, p. 186-197, 2023.
13. BYRD, Doratha A. et al. Circulating Bile Acids and Adenoma Recurrence in the Context of Adherence to a High-Fiber, High-Fruit and Vegetable, and Low-Fat Dietary



- Intervention. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 13, n. 10, p. e00533, 2022.
14. WANG, Bo et al. Systematic comparison of ranking aggregation methods for gene lists in experimental results. **Bioinformatics**, v. 38, n. 21, p. 4927-4933, 2022.
 15. JAFARPOUR, Sima et al. Unfavorable prognosis and clinical consequences of APOBEC3B expression in breast and other cancers: a systematic review and meta-analysis. **Tumor Biology**, v. 44, n. 1, p. 153-169, 2022.
 16. CHESNEY, Jason A. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, global phase III trial of talimogene laherparepvec combined with pembrolizumab for advanced melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 3, p. 528-540, 2023.
 17. FIZAZI, Karim et al. Nivolumab plus rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase 2 CheckMate 9KD trial. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 10, n. 8, 2022.
 18. LIU, Li et al. A nomogram based on A-to-I RNA editing predicting overall survival of patients with lung squamous carcinoma. **BMC cancer**, v. 22, n. 1, p. 715, 2022.
 19. STRAUSS, Kevin A. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. **Nature medicine**, v. 28, n. 7, p. 1381-1389, 2022.
 20. STRAUSS, Kevin A. et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. **Nature medicine**, v. 28, n. 7, p. 1390-1397, 2022.
 21. MOOLHUIJSEN, Loes ME et al. Association between an AMH promoter polymorphism and serum AMH levels in PCOS patients. **Human Reproduction**, v. 37, n. 7, p. 1544-1556, 2022.
 22. ABDOLI SHADBAD, Mahdi et al. A systematic review on PD-1 blockade and PD-1 gene-editing of CAR-T cells for glioma therapy: from deciphering to personalized medicine. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 788211, 2022.
 23. DUMMER, Reinhard et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 40, n. 13, p. 1428-1438, 2022.
 24. AXFORS, Cathrine et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **BMC infectious diseases**, v. 21, p. 1-23, 2021.
 25. 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.
 26. CONNOLLY, Roisin M. et al. E2112: randomized phase III trial of endocrine therapy plus entinostat or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer. A trial of the



- ECOG-ACRIN cancer research group. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 28, p. 3171-3181, 2021.
27. GHORBANI, Atefeh; QUINLAN, Emma M.; LARIJANI, Mani. Evolutionary comparative analyses of DNA-editing enzymes of the immune system: from 5-dimensional description of protein structures to immunological insights and applications to protein engineering. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 642343, 2021.
28. ANNAVAJHALA, Medini K. et al. Relationship of the esophageal microbiome and tissue gene expression and links to the oral microbiome: a randomized clinical trial. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 11, n. 12, p. e00235, 2020.
29. SNEZHKINA, Anastasiya V. et al. Immunohistochemistry and mutation analysis of SDHx genes in carotid paragangliomas. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6950, 2020.
30. HUANG, Dennis et al. CRISPR/Cas systems to overcome challenges in developing the next generation of T cells for cancer therapy. **Advanced drug delivery reviews**, v. 158, p. 17-35, 2020.
31. COOPER, Alissa J. et al. Identification of a RAS-activating TMEM87A–RASGRF1 Fusion in an Exceptional Responder to Sunitinib with Non–Small Cell Lung Cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 26, n. 15, p. 4072-4079, 2020.
32. BICAK, Mesude et al. Prostate cancer risk SNP rs10993994 is a trans-eQTL for SNHG11 mediated through MSMB. **Human molecular genetics**, v. 29, n. 10, p. 1581-1591, 2020.
33. STADTMAUER, Edward A. et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. **Science**, v. 367, n. 6481, p. eaba7365, 2020.
34. KONSTANTINOPOULOS, Panagiotis A. et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 30, p. 2786-2794, 2019.
35. DA SILVA SANTOS, Pamera; SILVA, Sandoval Gabriel Reis; DE CÁSSIA SOUZA, Tauany Maria. Comparação entre a eficácia da imunoterapia e da viroterapia oncolítica no tratamento do câncer hematológico: síntese de evidências. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 6, p. 29843-29850, 2023.
36. VOORDECKERS, Luana Barreto et al. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento das neoplasias hematológicas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7, n. 1, p. 2666-2678, 2024.