

Aplicação da tecnologia CRISPR-Cas9 na Esclerose Lateral Amiotrófica: uma mini revisão sobre mecanismos terapêuticos e perspectivas clínicas

Enzo Cruvinel Bernini¹; Isadora Miranda Nunes¹; Marcus Paulo Pires¹; Mauricio de Andrade Morais¹; Nathália Araújo Gomes¹; Thiago Lima Lopes Pontes¹; Larisse Silva Dalla Libera²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA.

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela perda de neurônios motores e associada a elevada morbimortalidade, com impacto crescente na saúde pública. Diante da complexidade de sua fisiopatologia e da limitação de terapias modificadoras, a tecnologia CRISPR-Cas9 tem sido investigada como estratégia para edição genômica direcionada. Esta mini revisão integrativa teve como objetivo analisar o potencial terapêutico do sistema CRISPR-Cas9 na ELA, com ênfase em seus mecanismos de ação e aplicabilidade. Foram analisados estudos publicados entre 2020 e 2026, evidenciando que ferramentas de edição de precisão, como base editing (BE) e prime editing (PE), apresentam potencial para modular vias moleculares específicas, incluindo aquelas associadas aos genes *NEK1* e *SPTLC1*. Os achados indicam capacidade de modulação de processos celulares em modelos experimentais, sem evidência clínica consolidada até o momento. Além disso, alterações cognitivas e comportamentais, avaliadas por critérios de comprometimento cognitivo leve (MCI) e comprometimento comportamental leve (MBI), demonstram relevância para o reconhecimento mais precoce da doença. Conclui-se que o CRISPR-Cas9 representa uma abordagem promissora no campo da medicina de precisão, embora sua aplicação clínica na ELA ainda dependa de avanços em segurança, eficácia e validação translacional.

Palavras-chave:
Esclerose Lateral amiotrófica. Tecnologia. Proteína 9 associada à CRISPR.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em fraqueza muscular, perda funcional e, eventualmente, comprometimento respiratório^{1,2}. Apesar de sua baixa incidência, a ELA apresenta elevada morbimortalidade e impacto significativo na qualidade de vida dos

indivíduos acometidos, configurando-se como um relevante problema de saúde pública, especialmente diante do envelhecimento populacional e do aumento projetado de casos nas próximas décadas³.

Do ponto de vista fisiopatológico, a doença está associada a mecanismos complexos que envolvem alterações genéticas, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e acúmulo de proteínas anormais, o que dificulta o desenvolvimento de terapias modificadoras da doença^{1, 2, 4}.

Nesse contexto, avanços recentes na área da engenharia genética têm impulsionado o surgimento de novas abordagens terapêuticas, destacando-se a tecnologia CRISPR-Cas9, que permite a edição precisa do genoma e abre perspectivas promissoras para o tratamento de doenças de origem genética^{3, 5}. A aplicação dessa ferramenta na ELA representa uma estratégia inovadora, com potencial para atuar diretamente nas mutações responsáveis pela doença, possibilitando não apenas o retardo da progressão, mas também a modulação de mecanismos patológicos subjacentes^{3, 6}. Entretanto, apesar dos avanços experimentais, persistem limitações relevantes relacionadas à segurança, eficiência de entrega e aplicabilidade clínica no sistema nervoso central³.

Dessa forma, justifica-se a realização deste estudo pela necessidade de aprofundar a compreensão sobre o potencial terapêutico da tecnologia CRISPR-Cas9 no contexto da ELA, considerando o cenário atual de escassez de tratamentos modificadores da doença e a crescente demanda por intervenções mais eficazes e direcionadas³.

Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar o potencial terapêutico da tecnologia CRISPR-Cas9 na ELA, com ênfase em seus mecanismos de ação, aplicabilidade e perspectivas futuras.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão integrativa de caráter descritivo, conduzida a partir de etapas sistematizadas que compreenderam: identificação do tema; definição da questão de pesquisa, centrada na possibilidade de retardar a progressão da Esclerose Lateral Amiotrófica, amenizar seus efeitos e contribuir para sua identificação precoce; busca na literatura científica; aplicação de critérios de inclusão e exclusão; análise crítica dos estudos selecionados; e síntese dos resultados.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed Central (PMC), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), selecionadas pela relevância e abrangência na área da saúde. Para a estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados extraídos dos vocabulários DeCS e MeSH, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”, incluindo os termos: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, *ALS*, *Motor Neuron Disease*, *Lou Gehrig's Disease*, *CRISPR-Cas9*, *CRISPR-Cas Systems*, *Genome Editing*, *Gene Editing* e *Gene Therapy*.

Foram adotados como critérios de inclusão estudos primários publicados entre 2020 e 2026, disponíveis na íntegra e que abordassem aspectos relacionados à fisiopatologia, diagnóstico precoce ou

estratégias terapêuticas associadas à tecnologia CRISPR-Cas9 no contexto da Esclerose Lateral Amiotrófica. Não houve restrição quanto ao idioma. Foram excluídos estudos duplicados, artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor e trabalhos que não apresentassem relação direta com os objetivos propostos.

A busca inicial resultou em um elevado número de registros, sendo posteriormente refinada por meio da aplicação dos critérios de elegibilidade. O processo de seleção foi realizado em etapas sucessivas, envolvendo leitura dos títulos, análise dos resumos e, posteriormente, leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Ao final desse processo, foram selecionados os estudos considerados mais relevantes para compor a amostra desta revisão, totalizando cinco artigos, conforme delimitação estabelecida para a proposta do estudo.

A análise dos artigos incluídos foi realizada de forma descritiva e comparativa, considerando aspectos como mecanismo ou alvo investigado, tipo de evidência, intervenções propostas e principais achados. Os dados foram organizados em tabela síntese, permitindo a sistematização das informações e a identificação de convergências e divergências entre os estudos.

RESULTADOS

Os resultados desta revisão integrativa foram organizados de forma a sintetizar os principais achados dos estudos incluídos, considerando aspectos relacionados aos mecanismos moleculares da doença, estratégias terapêuticas, diagnóstico precoce e tendências epidemiológicas da ELA.

A caracterização dos estudos selecionados está apresentada na Tabela 1, a qual reúne informações referentes aos autores, ano de publicação, mecanismo ou alvo investigado, tipo de evidência, intervenções propostas, principais achados e sua relação com o objetivo desta revisão.

Tabela 1. Síntese dos estudos selecionados sobre mecanismos fisiopatológicos e abordagens terapêuticas na Esclerose Lateral Amiotrófica.

Estudo	Mecanismo/Alvo	Tipo de evidência	Intervenção/Abordagem em	Principais achados	Relação com o objetivo
Noh et al. (2025)	Mutação em NEK1 e alterações em vias relacionadas ao citoesqueleto e à sinalização intracelular	Experimental em fibroblastos e neurônios motores (iPSC-MNs)	Inibição farmacológica de HDAC6 e quelação de cálcio intracelular (BAPTA)	Modulação da acetilação da tubulina e alterações na organização celular em modelos experimentais	Potencial terapêutico experimental na modulação de vias celulares associadas à doença
Mohassel et al. (2021)	Variantes no gene SPTLC1 e alterações no	Estudo experimental	Uso de siRNAs alelo-específicos para	Redução de alterações metabólicas	Potencial modulação de vias

	metabolismo de esfingolipídios	al e genômico	modulação da expressão gênica	associadas à mutação em modelos experimentais	patológicas associadas à ELA
Madhi & Gholizadeh (2026)	Tecnologias de edição gênica baseadas em CRISPR-Cas9 (BE e PE)	Revisão técnica	Aplicações de edição genômica e modulação molecular	Discussão sobre o potencial de tecnologias de edição gênica em doenças genéticas	Fundamentação teórica para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em edição gênica
Spisto et al. (2025)	Comprometimento cognitivo e comportamental associado à ELA (MCI e MBI)	Estudo clínico prospectivo em coorte	Avaliação neuropsicológica baseada em critérios de MCI e MBI	Identificação de alterações cognitivas e comportamentais em pacientes com ELA	Contribuir para a identificação precoce e estratificação prognóstica da doença
Mehta et al. (2025)	Tendências epidemiológicas e projeções demográficas da ELA	Estudo observacional com modelagem estatística baseada em registros populacionais	Modelagem de captura-recaptura (CRC) e projeções populacionais	Aumento projetado da incidência de ELA nas próximas décadas	Subsidiar o planejamento em saúde pública e estratégias de vigilância epidemiológica

Siglas: NEK1 – *NIMA-related kinase 1*; iPSC-MNs – *Induced pluripotent stem cell-derived motor neurons*; HDAC6 – *Histone deacetylase 6*; BAPTA – *1,2-bis(o-aminophenoxy)ethane-N,N,N',N'-tetraacetic acid*; ELA – *Esclerose Lateral Amiotrófica (Amyotrophic Lateral Sclerosis – ALS)*; CRC – *Capture-Recapture*; MCI – *Mild Cognitive Impairment*; MBI – *Mild Behavioral Impairment*; SPTLC1 – *Serine Palmitoyltransferase Long Chain Base Subunit 1*; siRNA – *Small interfering RNA*; CRISPR-Cas9 – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – CRISPR associated protein 9*; BE – *Base Editing*; PE – *Prime Editing*.

A análise dos estudos selecionados evidencia avanços relevantes na compreensão dos mecanismos moleculares da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), bem como na identificação de possíveis estratégias para intervenção terapêutica e reconhecimento precoce da doença. Os achados foram organizados em dois eixos principais: mecanismos genéticos associados à progressão da doença e abordagens voltadas à identificação precoce e estratificação prognóstica.

No que se refere aos mecanismos moleculares, os estudos analisados identificaram vias celulares potencialmente moduláveis, com destaque para alterações envolvendo o gene NEK1 e o metabolismo de esfingolipídios. Variantes no gene NEK1 foram associadas a disfunções em processos celulares relacionados ao citoesqueleto e à homeostase intracelular, incluindo alterações na dinâmica da tubulina e no controle do cálcio intracelular. Em modelos experimentais, a inibição da enzima HDAC6

demonstrou impacto direto na acetilação da tubulina e na organização estrutural celular, sugerindo que a modulação dessas vias pode contribuir para a preservação da função neuronal¹.

O estudo conduzido por Noh *et al.* (2025) utilizou fibroblastos de pacientes com ELA e neurônios motores derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC) para avaliar o efeito da inibição de HDAC6. Os resultados indicaram restauração parcial da organização celular e normalização dos níveis de acetilação da tubulina, acompanhadas por redução da sobrecarga de cálcio intracelular. Esses achados reforçam o papel da modulação do citoesqueleto como estratégia experimental relevante, embora ainda restrita a modelos *in vitro* e sem evidência de impacto direto na progressão clínica da doença¹.

Paralelamente, variantes no gene SPTLC1 foram associadas à desregulação da biossíntese de esfingolipídios, decorrente de alterações na atividade da enzima serina palmitoiltransferase. O estudo de Mohassel *et al.* (2021) demonstrou que o uso de siRNAs alelo-específicos foi capaz de reduzir a expressão do alelo mutante e normalizar parcialmente o metabolismo lipídico em modelos celulares. Esse resultado representa uma evidência consistente do potencial da terapia gênica de precisão na modulação de vias patológicas específicas, embora sua aplicação clínica ainda seja limitada por desafios relacionados à entrega ao sistema nervoso central e à validação em modelos *in vivo*².

No contexto das tecnologias emergentes, a utilização do sistema CRISPR-Cas9 e de abordagens derivadas, como base editing (BE) e prime editing (PE), tem sido proposta como estratégia promissora para correção de mutações associadas à ELA. No entanto, os estudos disponíveis concentram-se predominantemente em modelos experimentais ou em outras condições genéticas, não havendo, até o momento, evidências clínicas robustas que sustentem sua aplicação direta na ELA. Assim, o valor desses achados reside principalmente na fundamentação teórica para o desenvolvimento futuro de terapias gênicas direcionadas³.

Em relação à identificação precoce da doença, os estudos destacam a relevância das alterações cognitivas e comportamentais como marcadores iniciais. A avaliação baseada em comprometimento cognitivo leve (MCI) e comprometimento comportamental leve (MBI) demonstrou maior sensibilidade na detecção de alterações em pacientes com ELA, inclusive naqueles previamente classificados como cognitivamente preservados. Esses achados indicam que alterações neurocognitivas podem preceder manifestações motoras mais evidentes, ampliando as possibilidades de diagnóstico precoce e acompanhamento clínico⁵.

Além disso, a presença de comprometimento cognitivo leve foi associada a pior prognóstico, incluindo progressão mais rápida da doença e menor sobrevida. Esse dado confere valor clínico adicional à avaliação neuropsicológica, não apenas como ferramenta diagnóstica, mas também como marcador prognóstico relevante na estratificação de risco⁴.

Os dados epidemiológicos analisados indicam tendência de aumento na incidência da ELA nas próximas décadas, com projeções baseadas em modelagens populacionais. Esses resultados reforçam a necessidade de desenvolvimento de estratégias terapêuticas que ultrapassem o manejo sintomático, especialmente aquelas direcionadas a mecanismos moleculares específicos da doença³.

De forma geral, os estudos analisados apresentam heterogeneidade metodológica e predominância de evidências experimentais, com limitada tradução clínica até o momento. Destaca-se, ainda, a ausência de estudos clínicos que avaliem diretamente a aplicação de tecnologias de edição gênica, como CRISPR-Cas9, no tratamento da ELA, evidenciando uma lacuna importante na literatura⁶.

DISCUSSÃO

Os resultados reunidos neste estudo permitem discutir a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) a partir de diferentes níveis de análise, indo dos mecanismos moleculares até implicações clínicas e populacionais. Ao observar os estudos de Noh e Mohassel, fica evidente que, embora a doença envolva vias biológicas distintas, há um ponto comum na desorganização de processos celulares fundamentais, especialmente aqueles relacionados ao citoesqueleto e ao metabolismo lipídico^{1,2}. Esse aspecto ajuda a explicar por que estratégias terapêuticas direcionadas a alvos específicos vêm ganhando espaço, sobretudo quando se considera a diversidade de apresentações da doença^{1,2}.

Ainda assim, é importante interpretar esses achados com cuidado. No estudo de Noh, os efeitos observados com a inibição de HDAC6 se concentram em alterações celulares, como a acetilação da tubulina e a organização estrutural dos neurônios³. Esses resultados são relevantes do ponto de vista mecanístico, mas permanecem restritos a modelos experimentais. Não há elementos suficientes para afirmar impacto direto na evolução clínica da ELA. Além disso, a menção a alterações ciliares não encontra respaldo consistente como mecanismo central da doença, sendo mais prudente situar esses achados no contexto mais amplo de desregulação celular¹.

Apesar dos avanços apresentados, alguns limites precisam ser considerados na interpretação dos resultados. A maior parte das evidências disponíveis deriva de estudos experimentais ou de análises em modelos celulares, o que restringe a extrapolação direta para a prática clínica. Além disso, há heterogeneidade entre os desenhos dos estudos incluídos, abrangendo desde investigações moleculares até análises epidemiológicas, o que dificulta comparações diretas entre os achados. No campo das terapias gênicas, persistem desafios técnicos relevantes, como a entrega eficiente ao sistema nervoso central, o controle de efeitos fora do alvo e a avaliação de segurança a longo prazo. No caso das abordagens voltadas à identificação precoce, embora promissoras, ainda carecem de padronização e validação em diferentes populações, o que limita sua incorporação rotineira nos protocolos clínicos².

O trabalho de Mohassel segue uma linha diferente e, ao mesmo tempo, complementar. Ao investigar variantes no gene SPTLC1, os autores demonstram uma ligação mais direta entre mutação genética e alteração metabólica². A redução da expressão do alelo mutante por meio de siRNA resultou em melhora do perfil de esfingolipídios em modelos celulares, o que dá mais solidez ao mecanismo proposto. Mesmo assim, a aplicação clínica ainda esbarra em limitações conhecidas, principalmente relacionadas à entrega dessas moléculas ao sistema nervoso central e à necessidade de validação em modelos mais complexos^{1,2}.

Quando colocados lado a lado, esses estudos reforçam uma ideia que já vem sendo discutida na literatura: a ELA não segue um único padrão fisiopatológico. Trata-se de um conjunto de condições com origens distintas, o que dificulta a proposição de terapias universais e aponta para a necessidade de abordagens mais individualizadas. Esse entendimento não é novo, mas se torna mais evidente à medida que os dados moleculares se acumulam, especialmente desde os primeiros achados envolvendo genes como SOD1^{1,2}.

No campo das terapias gênicas, a presença do CRISPR-Cas9 e de suas variações aparece como um horizonte possível, mas ainda distante da prática clínica⁶. O que se observa, neste momento, é um conjunto de ferramentas promissoras, porém ainda em fase de desenvolvimento. A distância entre a manipulação genética em ambiente experimental e sua aplicação segura em humanos continua sendo um obstáculo importante⁴.

Em relação ao diagnóstico, os dados apresentados por Spisto ampliam a forma como a ELA é tradicionalmente compreendida. A identificação de alterações cognitivas e comportamentais em pacientes considerados inicialmente preservados sugere que o comprometimento não se limita ao sistema motor⁴. No entanto, é necessário cuidado com a nomenclatura utilizada. O termo MBNI não é reconhecido de forma consolidada, sendo mais adequado trabalhar com os conceitos de comprometimento cognitivo leve e alterações comportamentais iniciais. Ainda assim, os achados são relevantes, especialmente por indicarem que essas alterações podem surgir antes de manifestações motoras mais evidentes⁴.

Além disso, a associação entre déficit cognitivo e pior evolução clínica chama atenção para o potencial desses marcadores na prática assistencial⁵. Eles podem contribuir tanto para o acompanhamento quanto para a definição de prognóstico, embora ainda faltem critérios mais padronizados para sua aplicação rotineira. Do ponto de vista epidemiológico, as projeções indicam aumento no número de casos nas próximas décadas⁶. Esse cenário impõe desafios adicionais aos sistemas de saúde, principalmente se considerado o caráter progressivo da doença e a limitação das terapias atuais. Ao mesmo tempo, é preciso reconhecer que estimativas populacionais têm suas limitações, especialmente em doenças cujo tempo de sobrevida pode estar em mudança⁶.

Em conjunto, os estudos analisados mostram avanços importantes, mas também deixam claro que há um descompasso entre o que se observa em nível experimental e o que já pode ser incorporado à prática clínica. A ausência de estudos clínicos robustos envolvendo edição gênica na ELA é um exemplo direto dessa lacuna. Nesse contexto, o desafio não é apenas compreender melhor a doença, mas transformar esse conhecimento em estratégias efetivas de cuidado¹⁻⁵.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a análise da tecnologia CRISPR-Cas9 no contexto da Esclerose Lateral Amiotrófica permitiu compreender seu potencial na modulação de vias moleculares específicas, especialmente aquelas associadas aos genes *NEK1* e *SPTLC1*. Esses achados reforçam o papel da edição gênica como ferramenta promissora no avanço da medicina de precisão.

Entretanto, as evidências disponíveis ainda são predominantemente experimentais, o que limita sua aplicação clínica imediata. Além disso, aspectos como segurança, entrega ao sistema nervoso central e validação em estudos clínicos permanecem como desafios centrais. Dessa forma, a tecnologia CRISPR-Cas9 representa um campo em desenvolvimento, com potencial relevante para o futuro do tratamento da ELA, mas que ainda depende de avanços científicos e translacionais para sua efetiva incorporação na prática clínica.

REFERÊNCIAS

NOH, M-Y. et al. Mutations in *NEK1* cause ciliary dysfunction as a novel pathogenic mechanism in amyotrophic lateral sclerosis. **Molecular Neurodegeneration**, v. 20, n. 59, 2025.

MOHASSEL, P. et al. Childhood amyotrophic lateral sclerosis caused by excess sphingolipid synthesis. **Nature Medicine**, v. 27, n. 7, p. 1197–1204, 2021.

MADHI, M.; GHOLIZADEH, P. CRISPR-Cas9: Genome Engineering and Future Vaccine Applications. **Springer Nature**, 2026.

SPISTO, M. et al. Identifying Mild Behavioral and Neurocognitive Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis (MBNI-ALS) Provides Key Prognostic Insights. **European Journal of Neurology**, 2025.

BENATAR, M. et al. A roadmap to ALS prevention: strategies and priorities. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 94, p. 399-402, 2023

MEHTA, P. et al. Amyotrophic lateral sclerosis estimated prevalence cases from 2022 to 2030, data from the national ALS Registry. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, v. 26, n. 3-4, p. 290-295, 2025.