

## Terapia gênica: Uma novidade científica a favor da saúde

*Raissa Peres Coelho  
Aline Gritti Rodrigues  
Joyce Beira Miranda da Silva*

**Resumo:** O presente artigo, por meio de levantamento bibliográfico de livros e artigos científicos, objetiva uma abordagem clara e explicativa sobre os aspectos gerais da terapia gênica, cujo conceito baseia-se na inserção da cópia de um gene funcional ao genoma do indivíduo, para corrigir ou prevenir anormalidades genéticas adquiridas ou hereditárias. Esse método de tratamento e prevenção, embora ainda novo, já ultrapassou as barreiras experimentais e continua a apresentar grande potencial, provocando impacto considerável na medicina tradicional.

**Palavras-chave:** terapia gênica, genoma humano, transgene.

**Abstract:** This article, through bibliographical survey of books and scientific articles, objectives a clear and explanatory approach about the general aspects of gene therapy, whose concept is based on the insertion of the copy of a functional gene in the genome of the individual, to correct or prevent genetic abnormalities whether they are acquired or hereditary. This method of treatment and prevention, although still in early stages, has surpassed the experimental barriers and continues to present great potential, causing considerable impact on traditional medicine.

**Key- words:** gene therapy, human genome, transgene.

### Introdução

A alteração do programa genético humano sempre foi um almejado sonho compartilhado pelas comunidades médica e científica. O vislumbre de uma pequena, mas possível, maneira de realizar tal feito foi o incentivo necessário para gerar uma série de pesquisas nessa área. Para isso, uniu-se todo e qualquer esforço para sequenciar o genoma humano; identificar corretamente os genes, compreendendo suas funções e interações; entender o processo metabólico; estabelecer variações genômicas, caracterizando as mutações, planejar estratégias de diagnóstico e criar novas drogas. Tudo isso com um único objetivo: conseguir a cura de moléstias de causa genética. Ou seja, a terapia gênica surgiu pelo desejo de amenizar e prevenir doenças que não são tratadas pela medicina tradicional, sendo considerada uma forma de debelar a origem da patologia, e não apenas os sintomas. Essa técnica necessita de vetores adequados à transferência dos genes, podendo ser realizada de maneira *ex vivo* ou *in vivo* (FARAH, 2007).

Este artigo visa, através de levantamento bibliográfico, esclarecer os conceitos e metas da terapia gênica, abordando seus métodos, campos de atuação e êxitos obtidos.

## **Metodologia**

O trabalho desenvolvido fundamentou-se no conceito de análise exploratória através de pesquisa bibliográfica “desenvolvida com base em material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos” (GIL, 2008).

## **Discussão:**

As enfermidades genéticas acometem grande parte da população mundial, surgindo quando o indivíduo herda dois alelos alterados dos pais, pois o produto do gene é inexistente ou não funcional. A perda da função de uma enzima acarreta bloqueio de algum passo numa via metabólica e, conseqüentemente, o produto subsequente à interrupção enzimática não se forma, fazendo com que o substrato se acumule (podendo ser tóxico), e vias metabólicas secundárias sejam criadas ou aperfeiçoadas. Baseado nesse conhecimento surgiu o conceito de terapia gênica, que nada mais é do que inserir uma cópia funcional do gene defeituoso para corrigir uma anomalia genética. Teoricamente, essa prática é extremamente fácil, mas o verdadeiro desafio encontra-se em administrar a quantidade ideal do gene, a fim de que ele possua atividade suficiente para eliminar o problema, e possa se expressar por um período de tempo significativo, promovendo melhora clínica visível (FARAH, 2007).

Essa definição, no entanto, foi incrementada com o passar dos anos e, segundo a American Society of Gene and Cell Therapy (ASGCT), abrange muito mais do que a simples correção de um gene anômalo, abraçando o paradigma “gama de estratégias que modificam a expressão gênica de um indivíduo, ou corrigem genes anormais. Cada estratégia envolve a administração de DNA ou RNA específicos.” Assim sendo, a terapia gênica visa também o tratamento de doenças adquiridas, abrangendo um leque maior de enfermos.

No ano de 1964, na Universidade de Harvard, Beckwith e colaboradores realizaram o primeiro isolamento gênico, provocando acirrada polêmica sobre a real segurança desse método e a possibilidade de sua utilização com intenção de eugenia, cujo objetivo é o “aprimoramento” da espécie, mantendo as características consideradas melhores (FRAGA; AGUIAR, 2010).

Somente em 1990, nos Estados Unidos, fez-se o Primeiro Protocolo Clínico de Terapia Gênica, em duas crianças portadoras de imunodeficiência combinada severa. O sucesso considerável dessa ação impulsionou uma explosão na elaboração de vários estudos que almejavam o uso terapêutico dos genes (MENCK; VENTURA, 2010).

As pesquisas iniciadas levantaram questões ainda mais importantes sobre as formas de modificar o gene alterado, e como transferi-lo novamente para o paciente. As respostas não tardaram a chegar.

Há dois tipos de terapia gênica aplicada em humanos: a de linhagem germinativa e a de linhagem somática. A terapia germinativa é ambiciosa, pois há inserção do gene de interesse no gameta, zigoto ou fases iniciais do embrião, ou deleção/modificação de um gene já existente, possibilitando correção definitiva na doença. No entanto, há uma desvantagem, pois existe possibilidade da inserção ectópica gerar perturbação gênica, impedindo os resultados esperados. Já a somática ocorre pela alteração específica do gene para um tecido alvo. Ou seja, a terapia gênica introduz os genes desejados em tecidos somáticos para corrigir defeitos de funcionamento, ou nas células germinativas para transmissão aos descendentes (GRIFFITHS et al, 2002). Eticamente, apenas a terapia em células somáticas é aceita (LINDEN, 2010).

Para modificar ou inserir o gene no paciente é necessário o uso de métodos seguros e eficientes, chamados vetores. Eles podem ser físicos (o transgene é introduzido de forma mecânica na célula), químicos (vetor é substância de origem química), ou biológicos, onde os organismos possuem naturalmente a capacidade de transferir material genético. (DANI, 1999). O vetor deve, ainda, ser customizado com as características necessárias à “entrega” do DNA, o que significa integrar corretamente o gene nas células alvo, ativá-lo e evitar efeitos indesejados, como resposta imunológica do paciente. Os mais utilizados são os vírus, pois acomodam grandes transgenes, têm fácil manipulação e aplicação, e baixo custo (UNIVERSIDADE DE UTAH, 2015).

Além disso, há métodos específicos para realizar a transferência do material genético. São eles o ex vivo (mais utilizado), onde as células são retiradas do indivíduo e tratadas com o transgene numa cultura. As células com transfecção favorável são então expandidas e reintroduzidas no organismo do paciente. No método in vivo, “o gene exógeno é transferido diretamente ao órgão alvo, não permitindo a seleção das células transfectadas que expressam adequadamente o gene”. A meta da transferência gênica depende da patologia a ser tratada, de modo que a abordagem difere entre doenças monogênicas e multifatoriais. (FARAH, 2007).

É importante ressaltar que este procedimento tem obtido êxito em diversos sistemas do corpo humano. Doenças que acometem os olhos apresentam progresso notável, pois estes órgãos são bastante acessíveis à análise fenotípica e ao acompanhamento dos efeitos terapêuticos in vivo, oferecendo um modelo valioso para a terapia gênica, também aplicada no tratamento de doenças complexas adquiridas que envolvem angiogênese, inflamação e degeneração. (BUCH; BAINBRIDGE; ALI, 2008). Um estudo feito com três pacientes portadores de Amaurose Congênita de Leber (grupo de distrofias hereditárias retinianas de acometimento precoce, caracterizada por deficiência visual moderada à severa) conquistou resultado importante, visto que um dos pacientes demonstrou melhora visual (SMITH et al, 2008). Em 2014, o médico britânico Robert MacLaren e sua equipe comandaram seis

cirurgias para melhorar a visão de pacientes que, sem a transferência de genes específicos, teriam atingido a cegueira. Casos de Choroideremia, doença recessiva ligada ao X que causa perda da visão, estão sendo estudados e demonstram melhora significativa dos pacientes com a expressão do gene modificado (MACLAREN et al, 2014). O vetor mais utilizado para transplante de genes em cirurgias oculares é o vírus adeno-associado, pois desencadeia baixa resposta imunológica e permite que o transgene se expresse por bastante tempo em vários tipos de células retínicas (BUCH; BAINBRIDGE, ALI, 2008).

Casos de Diabetes Mellitus (DM) também demonstram sucesso da terapia gênica através do transplante de células  $\beta$ -pancreáticas, objetivando a cura da DM com o fim de injeções de insulina, do monitoramento da glicemia e controle de dieta para a manutenção da homeostase metabólica (DEMETERCO; LEVINE, 2001). Em relação à osteoporose, doença que atinge grande parte da população idosa mundial, modelos experimentais com animais alcançaram ótimos resultados na regeneração óssea, devolvendo a função comprometida pelo metabolismo, e protocolos clínicos com humanos serão desenvolvidos muito em breve (COSTA et al 2011).

A terapia gênica também se aplica à Cardiopatia Isquêmica, pois induz angiogênese, estabelece circulação colateral e permite reperfusão do miocárdio isquêmico (EIBEL et al, 2011); ao câncer, sendo o sistema mais adotado a transferência gênica in vivo por adenovírus (RODRIGUEZ et al, 2013); à Imunodeficiência devido à ausência de adenosina desaminase, compreendida como uma desordem fatal do metabolismo de purinas e imunodeficiência (AIUTI et al, 2009) e às neuropatologias, sendo que o transgene é introduzido sem causar danos à barreira hematoencefálica (CASTRO, 2013).

### **Terapia Gênica na Hemofilia B**

A terapia apresenta, ainda, grande sucesso em algumas coagulopatias, destacando-se a hemofilia B, doença de herança recessiva ligada ao X, resultante de erro na produção do fator IX no fígado, alterando o mecanismo de coagulação. Os sintomas compreendem graves hemorragias, geradas por pequenos traumas ou espontâneas. Pode haver formação de hematomas nos músculos ou articulações, hemorragia intracraniana ou em algum órgão vital (FLORES et al, 2004).

O diagnóstico inicial é feito através dos testes de coagulação sanguínea, Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA), Tempo de Coagulação (TC), Tempo de Protrombina (TP), Tempo de Trombina (TT) e Tempo de Sangramento (TS). Uma vez confirmado o diagnóstico, o paciente inicia o tratamento, que consiste na aplicação de um concentrado de fator IX. Uma vez que os fatores de coagulação são retirados do sangue, há risco de contaminação por alguns agentes, como vírus da AIDS e hepatite.

Neste caso, a terapia gênica é de grande utilidade. Além de evitar a transmissão de agentes infecciosos, ela tem obtido resultados extremamente positivos. Kay e colaboradores (1993) comandaram pesquisas recentes, onde injetou-se um vírus adeno-associado com gene

responsável pela expressão do fator IX diretamente na artéria hepática de pacientes com hemofilia B grave. O vetor não causou efeitos colaterais, e expressão do transgene obteve altos níveis terapêuticos, durante oito semanas. É correto dizer que a terapia in vivo alcança níveis satisfatórios de fator IX, ainda que o transgene não se expresse por período prolongado de tempo. (FARAH, 2007)

## **Conclusão**

Como qualquer novidade em medicina, a terapia gênica não foge à regra, constantemente levantando indagações éticas, sociais e religiosas, além de debates sobre possíveis riscos para os pacientes e até mesmo para os pesquisadores.

Dessa forma, considerando-se todas as questões envolvidas, é seguro dizer que essa terapia ainda necessita intensos estudos e trabalhos experimentais antes de ser utilizada rotineiramente. A evolução desse delicado procedimento tem se caracterizado por consideráveis êxitos, algumas vezes seguidos de desapontamentos. Mas, apesar de muitos leigos e cientistas ainda duvidarem de sua eficácia, está claro que a terapia gênica continuará a crescer, ganhando espaço e incentivo para finalmente obter sucesso em vários tratamentos e, talvez num futuro não tão distante, a cura definitiva para as enfermidades no geral.

Vale lembrar que o conhecimento científico sempre deve ser acompanhado de sabedoria. Os males que algumas vezes vêm com as pesquisas não resultam das descobertas em si, mas sim da maneira como são utilizadas.

E, como diria o renomado literário Don DeLillo, não devemos acreditar nos modelos padrões, mas pensar além dos limites. A curiosidade somada à ética e à vontade de fazer o bem ao próximo sempre trarão muitos benefícios quando usados da maneira correta.

## Referências Bibliográficas

- AIUTI, Alessandro et al. Gene Therapy for Immunodeficiency Due to Adenosine Deaminase Deficiency. **N Engl J Med**. 2009 Jan 29;360(5):447-58
- AMERICAN SOCIETY OF GENE AND CELL THERAPY. **Gene Therapy for Diseases**. Disponível em [http://www.asgct.org/about\\_gene\\_therapy/diseases.php](http://www.asgct.org/about_gene_therapy/diseases.php).
- BUCH, Prateek K; BAINBRIDGE, James; ALI, Robin. AAV-mediated gene therapy for retinal disorders: from mouse to man. **Gene Ther**. 2008 Jun;15(11):849-57.
- COSTA, Rafael Pacheco da et al . Terapia gênica para osteoporose. **Acta ortop. bras.**, São Paulo , v. 19, n. 1, p. 52-57, 2011 .
- DANI, Sérgio Ulhoa. The challenge of vector development in gene therapy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 32:133-145.
- DEMETERCO, Carla; LEVINE, Fred. Terapia gênica para o diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 45, n. 1, p. 96-107, fev. 2001 .
- EIBEL, Bruna et al . Terapia gênica para cardiopatia isquêmica: revisão de ensaios clínicos. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, São José do Rio Preto , v. 26, n. 4, p. 635-646, Dec. 2011 .
- FARAH, Solange Bento. **DNA segredos e mistérios**. 2 ed. São Paulo: Sarvier, 2007.
- FLORES, Rafael Py Gonçalves et al . Hemofilia e anestesia. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas , v. 54, n. 6, p. 865-871, Dec. 2004 .
- FRAGA, Ivana de Oliveira; AGUIAR, Mônica Neves. Neoeugenia: o limite entre a manipulação gênica terapêutica ou reprodutiva e as práticas biotecnológicas seletivas da espécie humana. **Revista Bioética**, v. 18, n. 1, 2010.
- FREIRE, José Ednézio da Cruz et al . Bioethical conflicts of gene therapy: a brief critical review. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 60, n. 6, p. 520-524, Dec. 2014
- GIL, Antonio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6 ed. São Paulo: Atlas, 2008.
- GRIFFITHS, Anthony et al. **Introdução à genética**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estud. av.**, São Paulo , v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010 .
- MACLAREN, Robert E et al. Retinal gene therapy in patients with choroideremia: initial findings from a phase 1/2 clinical trial. **Lancet**; 383(9923): 1129-37, 2014.

MENCK, Carlos Frederico Martins; VENTURA, Armando Morais. Manipulando genes em busca da cura: o futuro da terapia gênica. **Revista USP**, São Paulo: setembro, nº 75, p. 50 – 61. Set. 2007.

RAFAEL, Castro. La terapia génica cerebral: conquista y horizonte de lo 'nano'. **Rev. iberoam. cienc. tecnol. soc.**, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 7, n. 20, jun. 2013 .

RODRIGUEZ, Josefa A et al . Terapia génica para el tratamiento del cáncer. **rev.colomb.cancerol.**, Bogotá , v. 18, n. 1, Jan. 2014 .

SMITH, Alexander J et al. Effect of Gene Therapy on Visual Function in Leber's Congenital Amaurosis. **N Engl J Med** . 2008; 358:2231-2239May 22, 2008.

UNIVERSITY OF UTAH HEALTH SCIENCES. **Gene Therapy**. Disponível em <http://learn.genetics.utah.edu/content/genetherapy> .Consultado em 01 de novembro de 2015.