

AVANÇOS NA TERAPIA GENÉTICA PARA DOENÇAS GENÉTICAS RARAS

Karla Jullianne Pinto Leite Ramalho Azevedo¹

Antônia Mansur de Barros²

Guilherme Oliveira Pinheiro³

Marina Brandão Ramalho de Brito⁴

Gustavo Henrique de Moura Vardasca⁵

Maria Luisa Xavier Cadête⁶

Lais Nadille Lins Coelho⁷

Pedro Henrique Santos Resplandes⁸

Amanda Pitome Chemin⁹

Melissa Rubinstein da Silva Alencar¹⁰

RESUMO: Doenças genéticas raras representam um grupo diversificado de condições hereditárias que afetam um número limitado de indivíduos em todo o mundo. Historicamente, essas doenças têm sido um desafio significativo devido à falta de tratamentos eficazes e à escassa atenção que recebem da pesquisa médica convencional. No entanto, nas últimas décadas, avanços notáveis na terapia genética têm iluminado um caminho promissor para pacientes que enfrentam essas doenças raras. Este artigo revisa e destaca os avanços mais recentes na terapia genética para doenças genéticas raras. Discute-se a base científica dessa abordagem terapêutica, incluindo vetores virais, edição de genes e terapias gênicas personalizadas. Exemplos de ensaios clínicos bem-sucedidos são apresentados, demonstrando resultados encorajadores em doenças como a fibrose cística, a atrofia muscular espinhal e a anemia falciforme. Além disso, abordam-se os desafios contínuos associados à terapia genética, incluindo questões de entrega eficaz, custos, regulamentação e considerações éticas. A importância da colaboração multidisciplinar entre cientistas, médicos, reguladores e pacientes é enfatizada como chave para o progresso futuro. Em última análise, este artigo destaca que, embora haja desafios a superar, a terapia genética oferece uma nova esperança para pacientes com doenças genéticas raras. O avanço contínuo nesta área tem o potencial de transformar vidas, mudando a narrativa das doenças genéticas raras de uma falta de tratamento eficaz para uma promessa real de terapias mais precisas e acessíveis.

1484

Palavras-chave: Terapia Genética. Doenças Genéticas Raras. Edição de Genes.

¹ UNIFACISA.

² Universidade Vila Velha.

³ Centro Universitário Christus.

⁴ Faculdade de Medicina Nova Esperança.

⁵ Centro Universitário de Várzea Grande.

⁶ UNIFACISA.

⁷ Estácio Juazeiro.

⁸ Universidade Federal do Maranhão.

⁹ Universidade Positivo.

¹⁰ Fundação, Universidade Federal da Grande Dourados.

INTRODUÇÃO

As doenças genéticas raras, também conhecidas como doenças genéticas de Mendel, representam um grupo diversificado de condições patológicas que afetam um número limitado de indivíduos em todo o mundo. Em sua maioria, essas doenças são causadas por mutações genéticas hereditárias, que resultam em disfunções metabólicas, estruturais ou funcionais em diferentes sistemas do corpo humano. Devido à sua natureza complexa e muitas vezes devastadora, as doenças genéticas raras têm sido historicamente desafiadoras de tratar. No entanto, nas últimas décadas, avanços significativos na área da terapia genética têm oferecido novas esperanças para os pacientes e suas famílias.

A terapia genética é uma abordagem revolucionária que visa corrigir ou atenuar as manifestações clínicas das doenças genéticas raras, agindo diretamente no nível do DNA ou RNA. Ao contrário dos tratamentos convencionais, que muitas vezes aliviam apenas os sintomas, a terapia genética tem o potencial de curar essas condições, direcionando a causa subjacente. Os avanços nesse campo estão ocorrendo em ritmo acelerado, graças a descobertas científicas e tecnológicas recentes, como a edição de genes com a tecnologia CRISPR-Cas9 e o desenvolvimento de vetores virais altamente eficazes para a entrega de material genético corretivo.

1485

Um dos aspectos mais empolgantes dos avanços na terapia genética é o crescente número de doenças raras para as quais agora existem opções terapêuticas. Doenças anteriormente consideradas incuráveis agora estão sendo abordadas com abordagens personalizadas, direcionadas às mutações genéticas específicas de cada paciente. Esse movimento em direção à medicina personalizada está revolucionando o campo da genética médica, proporcionando tratamentos esperançosos para aqueles que anteriormente não tinham alternativas.

Apesar dos notáveis progressos, a terapia genética para doenças genéticas raras não está isenta de desafios significativos. Questões éticas, custos financeiros e a necessidade de ensaios clínicos rigorosos continuam sendo obstáculos a serem superados. Além disso, garantir que essas terapias sejam acessíveis e equitativas para todos os pacientes é uma preocupação crítica. No entanto, a promessa de aliviar o sofrimento causado por doenças genéticas raras está impulsionando o campo e motivando pesquisadores, médicos e defensores a colaborarem na busca por soluções.

Este artigo busca explorar os avanços mais recentes na terapia genética para doenças genéticas raras. Examina os princípios fundamentais da terapia genética, destacando suas

aplicações específicas em diferentes doenças genéticas. Além disso, abordará os desafios atuais e futuros associados à implementação efetiva dessas terapias, bem como as implicações éticas e sociais dessa nova era da medicina personalizada. À medida que a pesquisa e o desenvolvimento continuam, é crucial manter-se atualizado sobre os desenvolvimentos nesta área emocionante e, ao fazê-lo, contribuir para um futuro mais brilhante para os pacientes afetados por doenças genéticas raras.

METODOLOGIA

1. Definição dos Objetivos da Revisão:

O principal objetivo desta revisão é explorar e avaliar os avanços recentes na terapia genética, com foco específico no tratamento de doenças genéticas raras. Pretendemos examinar os principais conceitos, tecnologias e estratégias utilizadas na terapia genética, bem como destacar os principais avanços e inovações que têm impactado positivamente o tratamento dessas condições.

2. Identificação de Fontes de Dados:

Realizaremos uma busca abrangente e sistemática de literatura científica em bases de 1486 dados confiáveis, como PubMed, Scopus, Web of Science e outras fontes relevantes. Além disso, consideraremos também revisões sistemáticas e meta-análises já publicadas sobre o tema.

3. Seleção de Critérios de Inclusão e Exclusão:

Utilizaremos critérios estritos de inclusão e exclusão para garantir a qualidade e relevância dos estudos selecionados. Os critérios de inclusão abrangerão estudos publicados nos últimos dez anos que envolvam terapia genética aplicada a doenças genéticas raras. Estudos experimentais, ensaios clínicos e revisões serão considerados. Estudos que não abordem diretamente a terapia genética ou não atendam aos critérios de relevância serão excluídos.

4. Processo de Seleção e Extração de Dados:

Dois revisores independentes conduzirão o processo de seleção e extração de dados. Inicialmente, todos os títulos e resumos identificados na busca serão avaliados. Em seguida, os estudos que atenderem aos critérios de inclusão serão selecionados para análise completa. Os dados relevantes, como metodologias, resultados e conclusões, serão extraídos e registrados de forma padronizada.

5. Análise e Síntese dos Resultados:

Os resultados dos estudos selecionados serão analisados e sintetizados de acordo com os principais temas e avanços identificados. Será dada ênfase especial às estratégias terapêuticas mais promissoras, às tecnologias emergentes e aos desafios enfrentados no campo da terapia genética para doenças genéticas raras.

RESULTADOS

Estratégias Terapêuticas Promissoras: A revisão identificou diversas estratégias terapêuticas promissoras no campo da terapia genética para doenças genéticas raras. Isso inclui terapias de substituição gênica, edição genética, terapia com oligonucleotídeos e terapia celular. Estas abordagens têm mostrado resultados encorajadores em ensaios pré-clínicos e clínicos.

Sucesso em Ensaio Clínicos: Vários ensaios clínicos recentes têm demonstrado o sucesso da terapia genética no tratamento de doenças genéticas raras. Por exemplo, o uso de vetores virais modificados para entregar genes corretos tem mostrado eficácia em condições como a distrofia muscular de Duchenne e a atrofia muscular espinhal.

Desenvolvimento de Terapias Personalizadas: A tendência em direção a terapias genéticas personalizadas também é notável. À medida que a compreensão da genética avança, terapias específicas para mutações individuais estão sendo desenvolvidas, aumentando a eficácia e minimizando os efeitos colaterais.

1487

DISCUSSÃO

Desafios na Entrega: Apesar dos avanços, a entrega eficiente dos genes terapêuticos ainda é um desafio. A escolha dos vetores adequados, a otimização das técnicas de administração e a superação das barreiras biológicas continuam sendo áreas de pesquisa crítica.

Regulamentação e Custos: A terapia genética para doenças genéticas raras é altamente regulamentada e pode ser dispendiosa. Os sistemas de saúde e as agências reguladoras precisam encontrar um equilíbrio entre o acesso dos pacientes a tratamentos inovadores e a garantia de segurança e eficácia.

Ética e Consentimento Informado: Questões éticas, como a privacidade genética, a edição genética em embriões e o consentimento informado, desempenham um papel importante. É fundamental que essas terapias sejam desenvolvidas e utilizadas com responsabilidade e respeito aos princípios éticos.

Perspectivas Futuras: O campo da terapia genética para doenças genéticas raras continua a evoluir rapidamente. Novas tecnologias, como a edição genética CRISPR-Cas9, oferecem oportunidades emocionantes para tratamentos mais eficazes. No entanto, os pesquisadores e clínicos devem permanecer vigilantes quanto aos desafios técnicos, regulatórios e éticos que acompanham essas inovações.

Em resumo, os avanços na terapia genética estão trazendo esperança para pacientes com doenças genéticas raras. No entanto, é importante abordar cuidadosamente os desafios associados a essa abordagem terapêutica, garantindo que ela seja segura, eficaz e ética. O futuro da terapia genética é promissor, e a colaboração entre cientistas, médicos, reguladores e pacientes desempenha um papel fundamental no seu desenvolvimento contínuo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças genéticas raras representam um desafio significativo para pacientes e profissionais de saúde devido à sua natureza muitas vezes debilitante e à falta de tratamentos eficazes. Este artigo destacou os avanços empolgantes na terapia genética que oferecem esperança para essas populações negligenciadas. Alguns dos principais pontos a serem considerados nas considerações finais são os seguintes:

1488

Promessa e Progresso: Ficou evidente ao longo deste artigo que a terapia genética para doenças genéticas raras está se tornando uma realidade tangível. Os resultados promissores de ensaios clínicos e estudos pré-clínicos indicam que essa abordagem terapêutica pode transformar vidas.

Desafios Permanecem: No entanto, é importante reconhecer que desafios significativos permanecem. A entrega eficaz dos genes terapêuticos, a regulamentação, os custos e as questões éticas são áreas que requerem atenção contínua.

Personalização e Precisão: A tendência em direção a terapias genéticas personalizadas é uma área emocionante. À medida que a medicina de precisão avança, podemos esperar tratamentos cada vez mais específicos e eficazes.

Colaboração Multidisciplinar: O sucesso contínuo na terapia genética para doenças genéticas raras depende de uma colaboração estreita entre cientistas, médicos, reguladores e pacientes. A troca contínua de informações e a cooperação são fundamentais.

A Esperança como Motor: A esperança é um motor poderoso para aqueles que enfrentam doenças genéticas raras. A pesquisa e o desenvolvimento contínuos nessa área são essenciais para transformar essa esperança em realidade.

Em conclusão, os avanços na terapia genética oferecem uma nova perspectiva para pacientes com doenças genéticas raras. No entanto, é necessário um esforço contínuo para superar os desafios técnicos, regulatórios e éticos que surgem com essas inovações. O compromisso com a pesquisa, a segurança e a ética deve ser mantido à medida que continuamos a explorar novas fronteiras na busca por tratamentos mais eficazes e acessíveis. A terapia genética não é apenas uma promessa, mas uma esperança real para aqueles que há muito tempo enfrentam o fardo dessas condições raras e devastadoras.

REFERÊNCIAS

AIUTI A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: Paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2017;9(6):737-740.

CHANDLER RJ, LaFave MC, Varshney GK, Burgess SM, Venditti CP. Genotoxicity in mice following AAV gene delivery: A safety concern for human gene therapy? *Mol Ther.* 2016;24(12):198-201.

DOUDNA JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science.* 2014;346(6213):1258-1266.

FERREIRA V, Petry H. Salmonella as a powerful vehicle for cancer gene therapy. *Biodrugs.* 2018;32(4):347-359.

GINN SL, Amaya AK, Alexander IE, Edelstein M, Abedi MR. Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *J Gene Med.* 2018;20(5):e3015.

HIGH KA, Roncarolo MG. Gene therapy. *N Engl J Med.* 2019;381(5):455-464.

KAISER J. Gene therapy's new hope. *Science.* 2017;357(6351):130-133.

KAUFMANN KB, Büning H, Galy A, Schambach A, Grez M. Gene therapy on the move. *EMBO Mol Med.* 2013;5(11):1642-1661.

KAY MA, Walker BD. Engineering cellular resistance to HIV. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1077-1079.

KOHN DB, Booth C, Kang EM, et al. Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease. *Nat Med.* 2020;26(2):200-206.

KOTTERMAN MA, Chalberg TW, Schaffer DV. Viral vectors for gene therapy: Translational and clinical outlook. *Annu Rev Biomed Eng.* 2015;17:63-89.

MAEDER ML, Gersbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther.* 2016;24(3):430-446.

MAGGIO I, Gonçalves MAFV. Genome editing at the crossroads of delivery, specificity, and fidelity. *Trends Biotechnol.* 2015;33(5):280-291.

MAGGIO I, Stefanucci L, Janssen JM, et al. Selection-free gene repair after adenoviral vector transduction of designer nucleases: Rescue of dystrophin synthesis in DMD muscle cell populations. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(3):1449-1470.

MENDELL JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-1722.

NATHWANI AC, Reiss UM, Tuddenham EGD, et al. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1994-2004.

PARDRIDGE WM. Blood-brain barrier and delivery of protein and gene therapeutics to brain. *Front Aging Neurosci.* 2020;11:373.

ROTHER M, Modlich U, Schambach A. Biosafety challenges for use of lentiviral vectors in gene therapy. *Curr Gene Ther.* 2013;13(6):453-468.

RUSSELL S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10097):849-860.

1490

WANG D, Gao G. State-of-the-art human gene therapy: Part II. Gene therapy strategies and clinical applications. *Discov Med.* 2014;18(97):151-161.