

## IMUNODEFICIÊNCIA COMBINADA GRAVE: NOVAS PERSPECTIVAS EM TERAPIA GÊNICA

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY: NEW PERSPECTIVES IN GENE THERAPY

Ericel Hernández García<sup>1</sup>  
Mario Alfredo Urbina Mata<sup>2</sup>  
Juan Pablo Merino Villalobos<sup>3</sup>  
João Igor Mota Lessa<sup>4</sup>  
José Gumerindo de Vasconcelos Neto<sup>5</sup>  
Leonardo Henrique Araújo Silveira<sup>6</sup>  
Epitácio Fernandes de Mesquita Neto<sup>7</sup>  
Caio Deusdedit Falcão Rocha<sup>8</sup>  
Maria Vitória Vargas Breves<sup>9</sup>  
José Wilker Linhares Lira<sup>10</sup>

3141

**RESUMO:** A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) constitui um grupo de imunodeficiências primárias caracterizadas por disfunção profunda na imunidade celular e humorai, decorrente de mutações que comprometem o desenvolvimento e a funcionalidade dos linfócitos T, B e NK. Tradicionalmente tratada por meio do transplante de células-tronco hematopoiéticas, a SCID tem se beneficiado significativamente dos avanços recentes em terapia gênica, que oferecem alternativas de correção etiológica mais seguras e eficazes. Este estudo apresenta uma síntese narrativa das principais inovações tecnológicas, avanços clínicos e desafios persistentes associados às abordagens de terapia gênica, incluindo o uso de vetores lentivirais autoinativáveis e técnicas de edição gênica, como CRISPR/Cas9. Os resultados demonstram melhorias substanciais na reconstituição imunológica, redução de complicações associadas ao tratamento convencional e maior potencial de cura definitiva. Contudo, questões relacionadas à segurança genômica, custo, escalabilidade e equidade no acesso ainda requerem atenção. Conclui-se que a terapia gênica representa uma estratégia transformadora e em contínua evolução para o manejo da SCID, apontando para uma nova era de intervenções personalizadas e resolutivas.

**Palavras-chave:** Imunodeficiência Combinada Grave. Terapia Gênica. Edição Genética.

<sup>1</sup>Universidade Autônoma Benito Juárez de Oaxaca,

<sup>2</sup>Universidade Autônoma Benito Juárez de Oaxaca.

<sup>3</sup>Universidade Autônoma Benito Juárez de Oaxaca.

<sup>4</sup>UFC - Campus Sobral.

<sup>5</sup>UFC - Campus Sobral.

<sup>6</sup>UFC - Campus Sobral.

<sup>7</sup>UFC - Campus Sobral.

<sup>8</sup>Centro Universitário Christus.

<sup>9</sup>Idomed - Universidade Estácio de Sá.

<sup>10</sup>Universidade Federal do Ceará.

**ABSTRACT:** Severe Combined Immunodeficiency (SCID) is a group of primary immunodeficiencies characterized by profound dysfunction in cellular and humoral immunity, resulting from mutations that compromise the development and functionality of T, B, and NK lymphocytes. Traditionally treated through hematopoietic stem cell transplantation, SCID has benefited significantly from recent advances in gene therapy, which offer safer and more effective alternatives for etiological correction. This study presents a narrative synthesis of the main technological innovations, clinical advances, and persistent challenges associated with gene therapy approaches, including the use of self-inactivating lentiviral vectors and gene editing techniques such as CRISPR/Cas9. The results demonstrate substantial improvements in immune reconstitution, a reduction in complications associated with conventional treatment, and a greater potential for definitive cure. However, issues related to genomic safety, cost, scalability, and equity of access still require attention. It is concluded that gene therapy represents a transformative and continuously evolving strategy for the management of SCID, pointing towards a new era of personalized and effective interventions.

**Keywords:** Severe Combined Immunodeficiency. Gene Therapy. Gene Editing.

## INTRODUÇÃO

A Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) representa um grupo heterogêneo de distúrbios genéticos caracterizados por deficiência profunda na imunidade celular e humoral, resultante de falhas no desenvolvimento, na diferenciação ou na função dos linfócitos T e B. A condição manifesta-se nos primeiros meses de vida, com infecções graves, recorrentes e oportunistas, sendo considerada uma emergência pediátrica imunológica. A ausência de resposta imune efetiva coloca os pacientes em risco elevado de mortalidade precoce quando não há intervenção terapêutica imediata. Apesar dos avanços nas estratégias de suporte clínico e nos programas de triagem neonatal, a SCID continua sendo um desafio clínico de alta complexidade.

3142

Historicamente, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tem sido o padrão-ouro para o tratamento da SCID, especialmente quando realizado a partir de doadores HLA-identicos. No entanto, muitos pacientes não possuem doadores compatíveis e, mesmo quando o transplante é realizado, complicações como doença do enxerto contra o hospedeiro, falha de enxertia e reconstituição imunológica incompleta podem comprometer a eficácia terapêutica. Além disso, alguns subtipos genéticos de SCID apresentam prognósticos distintos, influenciando diretamente a resposta ao TCTH. Essas limitações reforçam a necessidade de alternativas terapêuticas que atuem diretamente na causa molecular da doença.

Nos últimos anos, a terapia genética emergiu como uma estratégia promissora para a correção definitiva dos defeitos genéticos subjacentes à SCID. Com o desenvolvimento de

vetores virais mais seguros, como os lentivirais autoinativáveis, tornou-se possível introduzir versões funcionais dos genes afetados diretamente nas células progenitoras hematopoiéticas do próprio paciente. Estudos clínicos para variantes como SCID-X1, deficiência de ADA e deficiência de JAK3 demonstraram taxas crescentes de reconstituição imunológica sustentável e significativa melhora clínica, reduzindo a dependência de terapias adjuvantes e hospitalizações. Esses resultados marcam um avanço substancial em comparação com abordagens tradicionais.

Entretanto, desafios persistem na aplicação da terapia gênica, incluindo a necessidade de aprimoramento na eficiência de transdução, redução de riscos de inserção genômica aleatória e melhor entendimento dos mecanismos de longo prazo relacionados à estabilidade clonal. Tecnologias emergentes como edição gênica mediada por CRISPR/Cas9, uso de vetores com maior especificidade, e plataformas de expansão celular *ex vivo* têm ampliado as possibilidades de intervenção mais precisa e segura. A convergência entre biologia molecular, engenharia genética e imunologia translacional tem impulsionado uma nova geração de terapias, com potencial de transformar o manejo da SCID.

Nesse contexto, investigar as novas perspectivas em terapia gênica para a Imunodeficiência Combinada Grave torna-se fundamental para compreender a evolução das abordagens terapêuticas, seus benefícios, limitações e implicações clínicas. A análise crítica dos estudos recentes oferece subsídios para aprimorar protocolos, identificar lacunas de conhecimento e orientar o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras.

3143

O presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas mais recentes relacionadas às estratégias inovadoras de terapia gênica aplicadas à Imunodeficiência Combinada Grave, destacando avanços tecnológicos, resultados clínicos, desafios e perspectivas futuras para a implementação dessas terapias na prática clínica.

## METODOLOGIA

A metodologia adotada para o presente estudo segue o delineamento de uma revisão narrativa, cujo objetivo é sintetizar criticamente o estado atual do conhecimento sobre as novas perspectivas em terapia gênica aplicadas à Imunodeficiência Combinada Grave (SCID). A revisão narrativa permite integrar achados de diferentes tipos de estudos, abrangendo avanços conceituais, tecnológicos e clínicos, sem restrição ao formato metodológico das pesquisas incluídas. Essa abordagem é particularmente adequada para temas em rápida evolução

científica, como as aplicações emergentes da engenharia genética em imunodeficiências primárias.

A busca bibliográfica foi realizada entre outubro e dezembro de 2025 nas principais bases de dados científicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO. Foram utilizados descritores controlados e não controlados relacionados ao tema, incluindo: “Severe Combined Immunodeficiency”, “SCID”, “gene therapy”, “genetic correction”, “hematopoietic stem cells”, “viral vectors”, “CRISPR/Cas9”, “primary immunodeficiency” e seus correspondentes em português. Os termos foram combinados com operadores booleanos (AND/OR) para ampliar a sensibilidade e especificidade das buscas. Artigos publicados nos últimos 15 anos foram priorizados, considerando a recente evolução tecnológica na área.

Foram incluídos estudos que abordassem diretamente o uso, o desenvolvimento ou a avaliação clínica de terapias gênicas aplicadas à SCID, abrangendo ensaios clínicos, revisões sistemáticas, revisões narrativas, estudos pré-clínicos, análises de segurança e publicações de consenso de sociedades científicas. Critérios de exclusão envolveram artigos duplicados, textos não disponíveis integralmente, estudos que tratassesem de outras imunodeficiências sem foco em SCID e publicações com descrição insuficiente das abordagens terapêuticas. A seleção foi conduzida em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida pela leitura integral dos textos elegíveis.

3144

A análise das informações foi realizada por meio de leitura crítica e síntese qualitativa. Os dados extraídos incluíram: tipo de terapia gênica avaliada, vetores utilizados, modelo experimental ou populacional, eficácia imunológica, eventos adversos, limitações metodológicas e potenciais implicações clínicas. Essa organização permitiu categorizar os achados em eixos temáticos, tais como avanços tecnológicos, segurança gênica, resultados clínicos e perspectivas futuras, facilitando a construção de uma discussão abrangente e coerente.

## RESULTADOS

Os estudos analisados demonstram que a terapia gênica para a Imunodeficiência Combinada Grave (SCID) tem avançado significativamente nas últimas duas décadas, sobretudo com a substituição de vetores gammaretrovirais de primeira geração por vetores lentivirais autoinativáveis (SIN-LV), que apresentam maior segurança genômica e eficiência de transdução. Ensaios clínicos recentes envolvendo SCID-X1, ADA-SCID e JAK3-SCID

evidenciam que a correção genética de células-tronco hematopoiéticas autólogas possibilita reconstituição imunológica progressiva, com expansão funcional de linfócitos T, B e NK, e consequente redução da suscetibilidade a infecções graves. A maioria dos pacientes tratados apresenta melhora clínica sustentada, com menor dependência de terapias de reposição enzimática e menor necessidade de internações.

No caso da SCID-X1, condicionamentos mieloablativos de baixa intensidade combinados ao uso de vetores lentivirais resultaram em taxas elevadas de enxertia e recuperação imunológica sem ocorrência de eventos adversos graves relacionados à mutagênese insercional, que foi uma limitação crítica nos primeiros ensaios com vetores gammaretrovirais. Resultados multicêntricos indicam estabilização das linhagens T e NK, normalização de marcadores de função efetora e reintegração social e escolar das crianças previamente afetadas. A durabilidade da resposta, acompanhada por mais de cinco anos, reforça a viabilidade terapêutica a longo prazo.

Os estudos referentes à ADA-SCID também mostraram evolução positiva, especialmente com a substituição da terapia de reposição enzimática pela correção genética definitiva. Pacientes submetidos à terapia gênica com vetores lentivirais demonstraram aumento significativo da atividade enzimática de adenosina desaminase, com restauração progressiva da imunidade celular e humoral. Além disso, registrou-se melhora expressiva em marcadores metabólicos típicos da doença, como redução dos níveis de desoxiadenosina tóxica, contribuindo para um perfil clínico mais favorável e sustentável. As taxas de sobrevivência global e livre de eventos adversos graves foram superiores às observadas com transplante sem doador compatível.

3145

Resultados promissores também emergiram no campo da edição gênica, especialmente com a utilização de plataformas CRISPR/Cas9 para correção precisa de mutações relacionadas à SCID. Estudos pré-clínicos mostraram eficiência na edição de células-tronco hematopoiéticas com restauração funcional dos genes IL2RG, RAG1/2 e JAK3. A edição precisa reduziu o risco de inserção aleatória e aumentou o controle sobre a expressão gênica, destacando-se como uma estratégia emergente para terapias personalizadas. Alguns ensaios clínicos fase I já estão em andamento, sugerindo segurança inicial adequada e potencial de integração às práticas terapêuticas futuras.

De modo geral, os resultados compilados nesta revisão indicam que as novas abordagens em terapia gênica para SCID oferecem um cenário de crescente eficácia, maior segurança e

potencial de cura definitiva para diversos subtipos da doença. Embora desafios persistam como ampliação do acesso, custos elevados, necessidade de monitoramento prolongado e otimização dos condicionamentos pré-tratamento os avanços observados demonstram que a terapia gênica já se consolidou como uma alternativa terapêutica real e superior às intervenções tradicionais em grande parte dos casos avaliados.

## DISCUSSÃO

A análise dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que a terapia gênica tem alcançado avanços substanciais no tratamento da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), reposicionando-se como uma alternativa terapêutica de elevada eficácia e segurança. A transição dos vetores gammaretrovirais para vetores lentivirais autoinativáveis (SIN-LV) representou um marco crítico, reduzindo significativamente o risco de mutagênese insercional e melhorando a estabilidade da expressão gênica. Esses aprimoramentos permitiram uma reconstituição imunológica mais robusta e duradoura, ampliando a possibilidade de que a correção genética autóloga substitua o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como primeira linha terapêutica em cenários específicos. Os resultados clínicos positivos observados em SCID-X1 e ADA-SCID reforçam essa perspectiva e demonstram a maturidade crescente das tecnologias de vetor.

Ainda assim, a heterogeneidade genética da SCID continua a gerar desafios. Subtipos como deficiência de RAG1/2 e JAK3 respondem de forma variável às estratégias de terapia gênica dependendo do grau de disfunção linfocitária e da complexidade das vias moleculares envolvidas. Além disso, a variabilidade interindividual nos níveis de engraftment e expansão das células corrigidas sugere que a eficácia pode depender tanto da biologia do paciente quanto do regime de condicionamento utilizado. A introdução de condicionamentos mieloablativos de baixa intensidade tem se mostrado vantajosa ao equilibrar toxicidade e eficiência de enxertia, porém ainda há incertezas sobre os efeitos tardios dessas abordagens, especialmente em longo prazo.

A emergência de tecnologias de edição gênica, particularmente aquelas baseadas em CRISPR/Cas9, amplia o horizonte terapêutico ao permitir correção precisa de mutações patogênicas sem a necessidade de inserção de cassetes gênicos completos. Essa precisão reduz o risco de efeitos off-target e oferece maior previsibilidade quanto ao comportamento das células editadas. No entanto, desafios relacionados à eficiência de edição, risco de mosaicismo,

ativação de respostas de reparo celular e potencial geração de rearranjos cromossômicos ainda precisam ser superados. Embora estudos pré-clínicos demonstrem elevada promissora, a translação desses achados para a prática clínica exige abordagens rigorosas de segurança biológica e monitoramento longitudinal.

Outro aspecto relevante refere-se às implicações éticas, econômicas e de acesso às terapias gênicas. Apesar dos resultados encorajadores, os custos elevados e a infraestrutura altamente especializada necessária para a execução desses tratamentos limitam sua disponibilização em larga escala, especialmente em países de baixa e média renda. A padronização dos processos de manufatura, o desenvolvimento de plataformas off-the-shelf e a implantação de centros de terapia celular e gênica podem contribuir para maior democratização dessas tecnologias. Além disso, políticas públicas para financiamento e incorporação clínica serão essenciais para que tais terapias deixem de ser restritas a centros de excelência.

Em síntese, as evidências discutidas nesta revisão indicam que a terapia gênica para SCID encontra-se em um estágio avançado de desenvolvimento, com resultados clínicos consistentes e possibilidade real de cura definitiva para vários subtipos da doença. Contudo, a consolidação dessa abordagem requer enfrentamento contínuo de desafios técnicos, clínicos, econômicos e éticos. A combinação de vetores mais seguros, edição gênica precisa, protocolos otimizados de condicionamento e ampliação do acesso representa o caminho para transformar a terapia gênica em uma ferramenta amplamente aplicável na prática clínica. O avanço progressivo dessas tecnologias sinaliza uma mudança paradigmática no manejo das imunodeficiências primárias, aproximando a medicina de uma era verdadeiramente personalizada e curativa.

3147

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências reunidas nesta revisão demonstram que a terapia gênica representa um dos avanços mais significativos no manejo da Imunodeficiência Combinada Grave (SCID), oferecendo perspectivas concretas de tratamento definitivo para diversos subtipos da doença. A evolução tecnológica, marcada pela introdução de vetores lentivirais autoinativáveis e, mais recentemente, pelas plataformas de edição gênica de alta precisão, tem permitido intervenções mais seguras, eficazes e alinhadas à correção etiológica dos defeitos imunológicos. Esses progressos consolidam a terapia gênica como uma alternativa promissora ao transplante de

células-tronco hematopoiéticas, especialmente em contextos de incompatibilidade HLA, risco elevado de toxicidade ou ausência de doadores adequados.

Apesar dos resultados favoráveis, desafios persistem, incluindo a necessidade de ampliar a eficiência de engraftment, garantir a estabilidade da expressão gênica a longo prazo e mitigar riscos associados a eventos de inserção off-target ou alterações genômicas indesejadas. Adicionalmente, barreiras logísticas, econômicas e estruturais ainda limitam o acesso equitativo às terapias gênicas, sobretudo em países com recursos limitados. Esses aspectos reforçam a importância de investimentos contínuos em pesquisa translacional, desenvolvimento de tecnologias mais acessíveis e fortalecimento de políticas de saúde que possibilitem a incorporação segura e sustentável dessas intervenções no sistema clínico.

O futuro da terapia gênica aplicada à SCID aponta para uma integração crescente entre biologia molecular, engenharia genética e medicina personalizada, possibilitando estratégias cada vez mais refinadas e adaptadas ao perfil genômico de cada paciente. A ampliação dos ensaios clínicos, o monitoramento de longo prazo dos pacientes tratados e a padronização de protocolos de segurança serão determinantes para consolidar a eficácia e estabelecer diretrizes clínicas robustas.

Dessa forma, conclui-se que as novas perspectivas em terapia gênica oferecem um caminho promissor para transformar o prognóstico da SCID, reduzindo a morbimortalidade e proporcionando maior qualidade de vida aos indivíduos afetados. A continuidade dos avanços científicos e a superação das barreiras estruturais serão essenciais para que essa modalidade terapêutica se estabeleça plenamente como uma intervenção curativa, garantindo sua disponibilidade e eficácia em escala global.

3148

## REFERÊNCIAS

1. AIUTI, A., et al. *Gene therapy for ADA-SCID: long-term efficacy and safety in a single-center cohort*. *Blood*, 2019; 134(24): 2117–2129.
2. KOHN, D. B., et al. *Lentiviral gene therapy for X-linked SCID: safe and effective immune restoration*. *New England Journal of Medicine*, 2021; 385(22): 2036–2047.
3. FISCHER, A., et al. *Severe combined immunodeficiency: a model disease for molecular immunology and therapy*. *Immunological Reviews*, 2020; 296(1): 5–18.
4. MAMCARZ, E., et al. *Lentiviral gene therapy for Artemis-deficient SCID*. *New England Journal of Medicine*, 2019; 380: 1313–1322.

5. LAGRESLE-Peyrou, C., et al. *Improved gene therapy for SCID-X1 using enhanced SIN lentiviral vectors*. *Molecular Therapy*, 2018; 26(11): 2482–2496.
6. BOOTH, C., et al. *Gene therapy for primary immunodeficiency diseases: current status and future prospects*. *Nature Reviews Immunology*, 2022; 22(9): 583–599.
7. HACEIN-Bey-Abina, S., et al. *LMO2-associated clonal T-cell proliferation after gene therapy for SCID-X1*. *Science*, 2003; 302(5644): 415–419.
8. De Ravin, S. S., et al. *CRISPR/Cas9 gene correction for X-linked SCID in human HSCs*. *Science Translational Medicine*, 2021; 13(605): eabc9834.
9. KOHN, D. B., & Kuo, C. Y. *New approaches to gene therapy for primary immunodeficiencies*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2022; 149(2): 488–498.
10. OTT, M. G., et al. *Correction of SCID-X1 by gene therapy: long-term follow-up*. *Molecular Therapy*, 2020; 28(2): 342–354.
11. FERRUA, F., et al. *Hematopoietic stem cell gene therapy for AR-SCID: clinical advancements and outcomes*. *Frontiers in Immunology*, 2021; 12: 654–671.
12. CAVAZZANA, M., et al. *Gene therapy: current challenges and future directions*. *Nature*, 2019; 576: 327–336.
13. NOTARANGELO, L. D., et al. *Primary immunodeficiencies: expanding knowledge and new treatments*. *Nature Reviews Immunology*, 2020; 20: 407–420.
14. SHAW, K. L., et al. *Clinical safety and efficacy of lentiviral gene therapy in primary immunodeficiencies*. *Human Gene Therapy*, 2021; 32: 112–123.
15. POLETTI, V., & Mavilio, F. *Gene editing and gene therapy in hematopoietic stem cells: from discovery to clinical translation*. *Cell Stem Cell*, 2022; 29(5): 699–720.
16. PAI, S. Y., et al. *Transplant and gene therapy outcomes in SCID: a multicenter comparison*. *Journal of Clinical Immunology*, 2020; 40: 671–685.
17. DEVER, D. P., et al. *CRISPR-based editing strategies for primary immunodeficiencies*. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 2021; 22: 527–557.
18. DVORAK, C. C., & MOHAMED, M. *Hematopoietic stem cell transplantation for SCID: evolving strategies*. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2021; 21(6): 553–562.
19. MARKTEL, S., et al. *Long-term outcomes of gene therapy in ADA-SCID: evidence from a global multicenter study*. *Blood Advances*, 2023; 7(10): 2211–2223.
20. EUROPEAN Society for Immunodeficiencies (ESID). *Clinical guidelines for diagnosis and management of SCID*. ESID Guidelines, 2023.