

## TERAPIA GÊNICA: Inovação com Material Genético

**Juliana Aparecida Santos Mendes**

Graduanda em farmácia,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas, FITL/AEMS

**John Allef dos Santos**

Graduando em farmácia,  
Faculdades Integradas de Três Lagoas, FITL/AEMS

**Deigilan Cestari Esteves**

Mestre em Meio Ambiente em Desenvolvimento – UNOESTE  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

Terapia gênica é um método genético que permite a alteração genética de células para tratar doenças. A correção de genes alterados (mutados) ou modificações tem como alvo o tratamento terapêutico. O desenvolvimento de métodos seguros e eficientes de transferência gênica para células humanas é um dos pontos mais importantes na terapia gênica. O potencial da terapia gênica é muito grande, e espera-se causar grande impacto no campo da medicina. Este tipo de procedimento tornou-se possível através dos avanços da genética e da bioengenharia, que permitiram a manipulação de vetores para o tratamento de doenças em células-alvo levando em consideração que os genes são influenciadores de quase todas as doenças humanas. A terapia gênica é ainda experimental, e está sendo pesquisada em protocolos clínicos para diferentes tipos de doenças. A terapia gênica é uma área em grande desenvolvimento nos últimos anos. Prova disso é o número crescente de ensaios clínicos aprovados nesta área, sendo os vetores adenovirais recombinantes (rAdVs) os veículos de transferência gênica mais utilizados. O estudo tem por objetivo destacar a importância do uso da terapia gênica no tratamento de doenças. Trata-se de uma revisão de literatura, a partir da consulta de artigos científicos e periódicos de revistas, onde se buscou apresentar a terapia gênica como uma alternativa de tratamento e até mesmo cura para doenças consideradas como incuráveis. A terapia gênica se mostrou eficaz no tratamento de alterações gênicas em modelos animais, porém muitas barreiras ainda necessitam ser transpostas para que sejam alcançados resultados satisfatórios.

**PALAVRAS CHAVE:** doenças virais; gene defeituoso; tratamento molecular.

### 1 INTRODUÇÃO

Na década de 1990 surgiu a terapia gênica, ou seja, o procedimento destinado a introduzir em um organismo o uso de técnicas de DNA recombinante, genes selvagens para substituir, genes mutados. A modalidade de terapia ainda é atualmente a esperança de tratamento para doenças consideradas incuráveis através de métodos convencionais que visam o tratamento para as doenças hereditárias, degenerativas, doenças infecciosas e até mesmo o câncer (FÉCCHIO; MACEDO; RICCI, 2015).

A terapia gênica é definida pelo emprego de material genético para inclusão em células de um indivíduo para fins terapêuticos. O material genético utilizado pode

ser em duas técnicas, com o uso de genes para substituição de genes defeituosos ou a utilização de RNA de interferência para silenciar algum gene, defeituoso. A introdução do material genético é realizada por meio de vetores de duas formas *ex vivo* e *in vivo* (PAIVA, 2017).

A terapia gênica é um tratamento a base da introdução de genes sadios em um organismo utilizando métodos de DNA recombinante para substituir os genes defeituosos. O tratamento propõe a cura de doenças genéticas através da identificação dos genes responsáveis por sua patogênese (SILVA et al., 2012).

O conhecimento dos genes responsáveis por características normais ou patológicas permite a aplicação dos princípios da medicina genômica, que deverá modificar os procedimentos médicos no diagnóstico e tratamento de várias doenças. As células geneticamente modificadas poderão ativar mecanismos de defesa naturais do organismo como o sistema imune ou produzir moléculas de interesse terapêutico (FÉCCHIO; MACEDO, RICCI, 2015).

Essa terapia supre um gene defeituoso por um gene normal de modo que o procedimento envolve a introdução do gene de interesse cuja função deve ser totalmente conhecida (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002). A terapia genética é uma esperança como forma de alternativa terapêutica convencional que pode permitir a solução para algumas das doenças hereditárias ou adquiridas que vem ocasionando graves consequências aos indivíduos (PEREIRA, 2015).

No Brasil, a lei N.º 12/2005 de 26 de janeiro (artigo n.º 8), permite apenas a terapia gênica em células somáticas, cujo material genético é inserido em células-alvo selecionadas e a informação genética não é passada para a próxima geração, o oposto do que ocorre em células germinativas (BRASIL, 2005).

## **2 OBJETIVOS**

O estudo tem por objetivo destacar a importância do uso da terapia gênica no tratamento de doenças.

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de uma revisão de literatura, a partir da consulta de artigos científicos e periódicos de revistas, ao qual buscou-se apresentar a terapia gênica como uma alternativa de tratamento e até mesmo cura para doenças consideradas

como incuráveis. Essa pesquisa possibilitou o conhecimento de novas tecnologias no campo da ciência como uma prática clínica importante nesse novo século. As fontes de pesquisas utilizadas foram extraídas de sites eletrônicos a partir da base de dados como a Científica Eletrônico Library Online (SCIELO) respeitando os limites de publicação entre os anos de 2002 a 2017, no idioma de língua portuguesa. A busca bibliográfica foi realizada por meio dos seguintes descritores: doenças; terapia gênica; tratamento. O estudo foi realizado no período de maio a junho de 2018.

#### **4 PRINCÍPIOS DA TERAPIA GÊNICA**

A terapia gênica ou geneterapia conduz o tratamento de doenças genéticas, hereditárias e adquiridas por meio da introdução de células a partir de cópias de genes com objetivos terapêuticos. Utilizando-se apenas de genes para tratamento de doenças (LINDEN, 2010).

Entende-se por terapia gênica a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutados) ou por modificações sítio-específicas que tenham como alvo o tratamento terapêutico (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

O termo terapia gênica pode ser definido como a transferência de material genético para dentro das células de um indivíduo com o objetivo de conferir um benefício terapêutico. O princípio dessa terapia baseia-se no entendimento de que um gene ou vários genes estão defeituosos ou mutados (SILVA; MATTE; GIUGLIANI, 2001).

O principal objetivo da terapia genética é o emprego de técnicas de DNA recombinante para atacar a doença na sua raiz para promover a cura ou corrigir uma condição originada por um alelo mutante, por meio da introdução de uma sequência de DNA como forma de tratamento farmacológico (PEREIRA, 2015).

A ideia de usar as técnicas de DNA recombinante para corrigir o genoma foi infundida nas doenças causadas por mutação em um único gene (ditas doenças monogênicas). A proposta é suprir a expressão do gene disfuncional, mediante a inserção de uma ou mais cópias do gene terapêutico (PORTEUS et al., 2006; O'CONNOR; CRYSTAL, 2006; BRINKMAN et al., 2006) (LINDEN, 2010).

Apesar de a terapia gênica ser uma área predominantemente existente em laboratórios de pesquisa a sua aplicação ainda se encontra em fase experimental. Inicialmente foi refletida para o tratamento de doenças hereditárias, porém o fato das doenças adquiridas estarem elevadas mundialmente fizeram com que as pesquisas voltassem para tratamentos de doenças como câncer, infecção por HIV e doenças cardiovasculares (PAIVA, 2017).

O potencial dessa abordagem é o tratamento de doenças causadas por confusões em genes recessivos como a (fibrose cística, hemofilia, distrofia muscular e anemia falciforme) (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

O primeiro experimento clínico da terapia gênica aconteceu no ano de 1990. Até 2007 existiam mais de mil diferentes protocolos clínicos no mundo todo envolvendo mais ou menos 5.000 pacientes (EMERICK; MONTENEGRO; DEGRAVE, 2007).

A terapia gênica pode ser realizada em células germinativas ou em células somáticas, dependendo da função desejada. A utilização de células somáticas são mais convencionais e tem como objetivo corrigir defeitos genéticos que causam implicações clínicas. A terapia em células germinativas é um método não convencional por fazer edição ou supressão nos genes em que a modificação é passada para a prole (AYALA et al., 2015 apud PAIVA, 2017).

A terapia gênica a partir da medicina tradicional remete a uma área nova da cura cuja apresenta muitos benefícios a saúde como a correção de deficiências genéticas congênitas ou mesmo possibilitar novas funções celulares. Desta forma, este tipo de terapia permite o tratamento de inúmeros distúrbios genéticos, tais como cancro, doenças infecciosas, distúrbios auto-imunes, entre muitos outros, utilizando para tal, genes como entidades terapêuticas (SIMÃO, 2010).

O aumento de protocolos clínicos reflete o fato de que há grandes esperanças de sucesso da terapia gênica para combater doenças que afligem a sociedade há muito tempo, com poucas perspectivas na medicina clássica. Doenças hereditárias adquiridas durante a vida como o câncer, doenças do coração e infecções virais (síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*)) são alvos para protocolos de terapia gênica. A ideia é necessariamente introduzir genes que possam interferir no metabolismo da célula cancerosa, bloqueando a replicação viral ou simplesmente estimular o sistema de

defesa imunológico, propiciando um benefício terapêutico ao paciente. Esses protocolos de terapia gênica para doenças genéticas adquiridas estão sendo muito estudados tendo em vista a relevância que pode trazer a saúde humana (MENCK; VENTURA, 2007).

A esperança é de que em breve haja a possibilidade de inserir genes anti-HIV em células-tronco da medula óssea *in vivo*. Tendo em vista que essas células dão origem às células do sangue e a partir dos genes anti-HIV há tornam-se resistentes à multiplicação do HIV, trazendo uma perspectiva promissora para pacientes com AIDS (MENCK; VENTURA, 2007).

## 5 OS PRINCIPAIS ALVOS DA TERAPIA GÊNICA

As doenças hereditárias e adquiridas são fortes aliadas de estratégias de terapia gênica. O tratamento em humanos é realizado através da transferência de genes ocasionados por algum defeito em um único gene, como é o exemplo da fibrose cística, as hemofilias, hemoglobinopatias e distrofias musculares (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Além da terapia ser apontada para o tratamento de doenças hereditárias e adquiridas, também foi direcionada para tratar as doenças hereditárias (com defeito em um gene), porém dos experimentos realizados estão em evidência as doenças adquiridas como Aids, câncer e doenças cardiovasculares. Durante os experimentos notou-se que 90% dos pacientes pertencem a esses grupos (BELLANGERO; FARIAS; BRAGUIM, 2008).

O protocolo de uma das fases de ensaio clínico visa o tratamento de tumor cerebral maligno, o glioblastoma. Para esse procedimento são usadas células de camundongos modificadas *in vitro* para produzir partículas retrovirais específicas que são injetadas diretamente no local exato do tumor no cérebro do paciente. Os retrovírus produzidos por essas células vão diretamente às células tumorais e vasculares codificando um gene específico (HSTk, gene da timidinaquinase e do vírus herpes simplex) fazendo o bloqueio da síntese de DNA nessas células, destruindo-as (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Outra modalidade no tratamento do câncer são as vacinas tumorais que são disponibilizadas para melanomas malignos e carcinomas de cabeça e pescoço com base na injeção de vetores na massa tumoral. Isso se deve ao avanço de células in

vitro dendríticas que apresentar ao sistema imune qualquer substância que precise ser conhecida e, portanto são fundamentais para o tratamento de neoplasias. A partir do potencial terapêutico das células dendríticas foi desenvolvida a vacina híbrida, com células combinadas às do tumor, para pacientes com melanomas ou carcinomas renais metastáticos (BARBUTO, 2018).

Os antígenos classificam as células tumorais como estranhas ao ambiente do organismo em que estão e permitem o recrutamento de células do sistema imunológico do próprio indivíduo para combater o câncer (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Em 1994, cinquenta protocolos de terapia gênica tinham sido aprovados e eram administrados a 200 pacientes. Em 2001, 600 ensaios clínicos estavam em curso e disponíveis a aproximadamente 3.500 pacientes. Nos países como Estados Unidos e Inglaterra correspondem mais de 85% dos protocolos e somente 5% de todos os protocolos aprovados são realizados fora dos Estados Unidos da América ou da Europa (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Até 2001, o Brasil não apresentava nenhum protocolo clínico em curso aprovado no campo da terapia gênica. Estudos pré-clínicos *in vitro* desenvolvidos nas principais universidades e centros de pesquisa do país contribuíram futuramente para a proposta de protocolos clínicos (NARDI; TEIXEIRA; SILVA, 2002).

Com o surgimento de novos instrumentos, métodos e descobertas da biologia molecular a terapia gênica tornou-se uma importante probabilidade de tratamento, com mais eficácia despertando a esperanças para cura de diversas doenças da atualidade (PAIVA, 2017).

## 6 TERAPIA GÊNICA HOJE

Ainda hoje a terapia gênica se encontra em fase experimental apesar de inicialmente ser pensada para o tratamento de doenças hereditárias de caráter monogênico, como no caso das hemofilias, fibrose cística e distrofias musculares, também foi idealizada para tratamento de doenças adquiridas como câncer, infecção por HIV e doenças cardiovasculares por estarem com incidência em todo o mundo fizeram com que as pesquisas se expandissem (MENK; VENTURA, 2007).

As terapias gênicas são procedimentos em fase experimental realizados em laboratórios de pesquisa por meio de testes em modelos experimentais e ensaios

pré-clínicos. Esses estudos legitimam o potencial de eficácia de uma estratégia terapêutica e permite detectar potenciais e riscos a seres humanos, antecipando modificações dos vetores e outros componentes da estratégia terapêutica que aumentem a segurança para uso humano. A pesquisa fundamental em terapia gênica é intensa e crescente no mundo (LINDEN, 2010).

Inicialmente pensou-se na modalidade tratamento por terapia gênica devido ao grande número de pessoas que hoje sofrem de doenças de difícil acesso ou que raramente possuem cura. A terapia gênica possui poucos efeitos colaterais e vasto campo de aplicação que pode compreender não só doenças (BORSATTO, 2015 apud PAIVA, 2017).

Atualmente, a terapia gênica depara-se em absoluto desenvolvimento, cada dia surge novos estudos e descobertas, proporcionando oportunidade de cura ou tratamento para doenças como o câncer, diabetes, hemofilia e AIDS. No Brasil, o tratamento com a terapia gênica ainda não é uma fato, mas diversos cientistas brasileiros estão envolvidos com pesquisas sobre a terapia (MAGALHÃES, 2018).

No entanto, no Brasil não existe regulamentação específica sobre terapia gênica, cuja necessita ser regulamentada para evitar o uso impróprio das terapias e para atuar no controle da produção e importação de insumos do exterior. Mundialmente até junho de 2010 haviam sido codificados cerca de 1.650 ensaios clínicos em terapia gênica na base de dados da revista *Journal of Gene Medicine* (GONÇALVES; PAIVA, 2017).

Embora a terapia gênica tenha sido idealizada originalmente com o objetivo de tratar doenças monogênicas, essas constituem hoje o alvo de menos de 10% dos ensaios clínicos (FÉCCHIO; MACEDO; RICCI, 2015). As descobertas da biotecnologia favoreceram a terapia gênica devido a seus vetores eficientes menos imunogênicos e as técnicas de edição de genoma (PAIVA, 2017).

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia gênica é uma área muito produtiva para o campo da pesquisa científica em que se deposita muita esperança de que se torne uma prática clínica importante nesse novo século, representando mudanças de paradigmas na medicina, com importantes repercussões para a sociedade.

Sem dúvida, a revolução genômica também tem contribuído para que muitos genes que apresentam relação causal com determinadas doenças sejam futuramente alvo da terapia gênica.

Os principais avanços, até o momento, encontram-se nas áreas de hemofilia, alguns tipos de câncer, síndromes de imunodeficiência combinada severa e certas retinopatias.

Novos modelos de estudo em animais vêm sendo desenvolvidos e a pesquisa está avançando no sentido de aumentar a segurança dos ensaios clínicos.

Apesar do sucesso que se obteve em novos tratamentos e na prevenção de tantas doenças nos últimos 150 anos, ainda lutamos contra doenças incuráveis, que desafiam a imaginação e a competência científica e tecnológica de todo o mundo científico.

A terapia gênica vem aumentando paulatinamente. Um sinal da viabilidade é o investimento crescente que empresas de biotecnologia estão fazendo no desenvolvimento e na submissão de pedidos de liberação de produtos biológicos relativos à terapia gênica.

Por fim, verificou-se que a terapia gênica se mostrou eficaz no tratamento de alterações gênicas em modelos animais, porém muitas barreiras ainda necessitam ser transpostas para que sejam alcançados resultados satisfatórios.

## REFERÊNCIAS

BARBUTO, J. A. M. Vacina terapêutica contra o Câncer. Pesquisadores brasileiros utilizam células dendríticas e cancerígenas para tratar tumores. Disponível em: [http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/vacina\\_terapeutica\\_contra\\_o\\_cancer.html](http://www2.uol.com.br/sciam/reportagens/vacina_terapeutica_contra_o_cancer.html)

BELLANGERO, J.; FARIAS, L. F.; BRAGUIM, M. G. Terapia Gênica. Disponível em: <http://biotecnologiatg.blogspot.com/>

BRASIL, Lei n.º 12/2005, de 26 de Janeiro. Disponível em: [http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei\\_mostra\\_articulado.php?nid=1660&tabela=leis](http://www.pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=1660&tabela=leis).

EMERICK, M. C.; MONTENEGRO, K. B. M.; DEGRAVE, W. Novas tecnologias na genética humana: avanços e impactos para a saúde. – Rio de Janeiro: [GESTEC-Nit], 2007. Disponível em: [http://www.ghente.org/publicacoes/novas\\_tecnologias/novas\\_tecnologias\\_completo.pdf](http://www.ghente.org/publicacoes/novas_tecnologias/novas_tecnologias_completo.pdf)

FÉCCHIO, D. C.; MACEDO, L. C.; RICCI, G, C. L. O Uso da Terapia Gênica no tratamento de doenças. Vol. 21, n.1,pp.44-49 (Jan - Mar 2015), Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101\\_115516.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101_115516.pdf)

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. Einstein. 2017; 15(3): 369-75. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n3/pt\\_1679-4508-eins-15-03-0369.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/v15n3/pt_1679-4508-eins-15-03-0369.pdf)

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. estudos avançados 24 (70), 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v24n70/a04v2470.pdf>  
Magalhães, Lana. Terapia Gênica. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/terapia-genica/>

MAGALHÃES, L. Terapia Gênica. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/terapia-genica/>

MENCK, C. F. M.; VENTURA, A. M. Manipulandogenes embusca de cura:o futuro daterapia gênica. REVISTA USP, São Paulo, n.75, p. 50-61, setembro/novembro 2007. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revusp/article/viewFile/13620/15438>

NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A.K.; SILVA E. F. A. Terapia gênica. Ciência e saúde coletiva, 2002. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – RS. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v7n1/a10v07n1.pdf>

PAIVA, J. C. C. Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças. Monografia, Centro Universitário de Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.repositorio.uniceub.br/bitstream/235/11662/1/21413350.pdf>

PEREIRA, J. M. C. L. A. Terapia Genética: Métodos e Aplicações. Tese Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5149/1/PPG\\_14325.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5149/1/PPG_14325.pdf)

SILVA, C. D.; MATTE U. S.; GIUGLIANI, R. Terapia gênica: uma nova estratégia para o tratamento de doenças. Revista HCPA 2001(3). Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/163868/000337220.pdf?sequence=1>

SILVA, P. G. et al. Biologia Molecular e sua interface com a medicina: Recombinação e terapia gênica. Instituto de Biologia, Bahia, 2012. Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAAfQIMAL/terapia-genica>

SIMÃO, D. F. M. Novas Linhas Celulares Humanas para Produção de Adenovírus com Aplicação em Terapia Génica. Dissertação de mestrado, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 2010. Disponível em: [https://run.unl.pt/bitstream/10362/5264/1/Simao\\_2010.pdf](https://run.unl.pt/bitstream/10362/5264/1/Simao_2010.pdf)