

## Terapia gênica: Os genes em busca da cura

### Gene therapy: Genes seeking a cure

Angela Borges da Fonseca, Danielle Galio de Barros\*, Julianne de Oliveira Silva

Escola de Ciências da Saúde, Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, Brasil. \*Autor para correspondência. E-mail: dani.galio@hotmail.com

**Resumo:** A possibilidade de modificação dos genes humanos tem sido o grande objetivo da medicina desde que o DNA foi descoberto. Pode-se definir como terapia gênica o melhoramento dos genes humanos, seja ele para correção de alguma anomalia, como para modificação da célula ou tecido, com fins terapêuticos. A terapia gênica nada mais é que um procedimento médico que modifica as células, com a finalidade de tratar ou curar o gene que causa determinada doença. Já existem medicamentos liberados com a categoria regulatória de terapias avançadas, porém, muitos outros estudos ainda estão sendo realizados, em busca do desenvolvimento de novas moléculas. Um dos pontos mais importantes da terapia gênica é o desenvolvimento de métodos seguros, eficazes e eficientes para a transferência de genes para as células humanas. Com o desenvolvimento desses novos fármacos, temos um panorama bastante positivo quanto ao uso desses medicamentos na população em geral, além de ser mais efetivo para doenças da grande massa, como câncer por exemplo.

**Palavras-chaves:** terapia gênica, vetores, transferência genética.

**Abstract:** The possibility of modifying human genes has been the main objective of medicine since DNA was discovered. Gene therapy can be defined as the improvement of human genes, whether to correct an anomaly, or to modify the cell or tissue, for therapeutic purposes. Gene therapy is nothing more than a medical procedure that modifies cells, with the purpose of treating or curing the gene that causes a certain disease. There are already medicines released under the regulatory category of advanced therapies, however, many other studies are still being carried out, in search of the development of new molecules. One of the most important points of gene therapy is the development of safe, effective and efficient methods for transferring genes into human cells. With the development of these new drugs, we have a very positive outlook regarding the use of these drugs in the general population, in addition to being more effective for mass diseases, such as cancer, for example.

**Keywords:** gene therapy, vectors, genetic transfer.

### Introdução

Desde os tempos mais antigos, os humanos encontram entre si algumas características peculiares sendo herdadas de seus familiares, fazendo com que diversas teorias fossem criadas a respeito de como essas características são transmitidas entre pais e filhos. Com o passar dos anos, essas teorias foram sendo estudadas e aprofundadas, porém, somente em 1850 os estudos genético-científicos começaram a ser iniciados, quando em uma série de estudos com ervilhas, o monge austríaco Gregor Mendel identificou o padrão de herança, notando que alguns traços podiam ser herdados em unidades separadas, os quais, futuramente foram conhecidos como genes. Somente em 1950 o bioquímico James Watson e biofísico Francis Crick desenvolveram o modelo da dupla fita em DNA. Após isso, em 1970 alguns pesquisadores descobriram enzimas que permitiam a separação de gene em lugares já pré-estabelecidos na molécula de DNA e serem reinseridos de uma forma que permite a reprodução. Todo esse avanço relacionado aos genes, permitiu que surgisse a engenharia genética com foco na produção de novos fármacos e anticorpos e assim, foi possível a criação da terapia gênica (Gonçalves & Paiva, 2017).

Com o passar dos anos, essa definição foi sendo reajustada e de acordo com a American Society of Gene Cell Therapy (ASGCT), a Terapia Gênica vai muito além do que a correção do gene, ela só é possível através de uma gama de estratégias que modificam a expressão gênica de um indivíduo ou corrigem genes anormais. Cada uma dessas estratégias envolve a administração de DNA ou RNA específico, visando também o tratamento de doenças adquiridas, não somente aquelas de ordem genética e assim, atingindo uma quantidade maior de paciente (Coelho et al., 2016).

Em 1964, na Universidade de Havard, aconteceu o primeiro isolamento gênico, o que acarretou diversas discussões éticas a respeito da segurança do método, em relação a utilização dele para aprimoramento da espécie (Coelho et al., 2016).

Desde que o DNA foi conhecido como responsável pela hereditariedade, a possibilidade de modificação nos genomas tem sido um grande objetivo da medicina, onde a terapia gênica tem a finalidade de modificação de genes para tratamento de doenças raras. Na terapia gênica, um dos pontos mais importantes é o desenvolvimento de métodos seguros e eficientes na maneira de fazer a transfusão desses genes, para que a quantidade correta seja administrada para que o efeito desejado aconteça e assim, doenças raras e de cunho genético, possam ser curadas (Menck & Ventura, 2007).

Neste trabalho de revisão, será discutido o panorama geral da terapia gênica, além de abordar a forma de transferência dos genes, seus riscos e benefícios.

## **Revisão e discussão**

Essa pesquisa foi realizada através da seleção de artigos disponíveis nas bases de dados SCIELO e PUBMED, por meio da combinação dos termos: terapia gênica, doenças raras, hereditariedade, eugenia, DNA, RNA e suas respectivas traduções em inglês. Foram considerados 10 artigos ao todo, após um critério de seleção, que constituiu em publicação mais recente, relação com o tema escolhido e fontes dos autores.

### **Doenças Raras (DR) e Terapia Gênica (TG)**

O estudo de doenças raras vem ganhando visibilidade em todo território mundial, de acordo com o Ministério da Saúde, Doença rara (DR) pode ser definida como aquela que afeta até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos. As doenças raras possuem sintomas e características que varia não somente de doença para doença e sim de pessoa para pessoa acometida no mesmo tipo de condição. As manifestações de determinadas doenças podem ser similares a doenças mais comuns, em alguns casos, as manifestações possuem sintomas desconhecidos e que não estão relacionados entre si, o que pode gerar dificuldade no diagnóstico correto. Boa parte das doenças raras são crônicas, degenerativas, podem ser incapacitantes e com uma grande taxa de mortalidade entre os acometidos, o que afeta diretamente a qualidade de vida desses pacientes e de seus familiares. Ainda de acordo com o Ministério da Saúde, 80% das doenças raras são de ordem genética e pensando nessas doenças raras, surgiu o conceito da Terapia Gênica, que de forma básica, trata-se de inserir uma cópia funcional do gene defeituoso para que a anomalia genética seja corrigida. Se pararmos para pensar, teoricamente, essa é uma ação bastante simples, porém, o grande desafio encontra-se em administrar a quantidade correta de gene para que a anomalia seja corrigida efetivamente (Coelho et al., 2016)

Dentre os estudos disponíveis, existem resultados positivos para o uso de terapia gênica não somente para doenças fatais, mas também para doenças não fatais, porém, altamente limitante, por exemplo, doenças cardiovasculares e artrite reumatoide (Oliveira et al., 2018)

De acordo com o artigo “Terapia gênica: Uma novidade científica a favor da saúde”, atualmente existem dois tipos de terapia gênica com aplicação em humanos, sendo a primeira a de linhagem germinativa e a segunda de linhagem somática. No caso da terapia em linhagem germinativa, ocorre a inserção de gene de interesse nas fases iniciais do embrião, ou ocorre uma deleção ou até mesmo a modificação de um gene que já existe, para corrigir a doença de forma definitiva. A desvantagem desse método é que existe a possibilidade de uma perturbação gênica, impossibilitando o atingimento dos resultados esperados. No caso da terapia de ordem somática, trata-se da alteração de um gene para um tecido alvo em específico, para corrigir os defeitos de funcionamento ou no caso das células germinativas, evitar a transmissão para os descendentes. Do ponto de vista da bioética, a terapia de ordem somática é bastante aceita, uma vez que se assemelha a um transporte de órgãos, que visa substituir um órgão que não está em funcionamento, por outro que funciona plenamente, já o de ordem germinativa, pode materializar os preceitos da eugenia, que visa produzir uma seleção nas coletividades humanas, baseada em leis genéticas (Gonçalves & Paiva, 2017).

### **Método de liberação de gene**

Na terapia gênica, é incluído um gene normal e saudável em um genoma, para que seja ele substitua o gene anormal causador de determinada enfermidade. Um dos principais desafios do processo é a dificuldade em realizar a liberação do gene na célula-alvo. A modificação ou inserção de genes em pacientes de maneira segura é feita através vetores. Esses vetores, podem ser físicos, ou seja, o transgene é introduzido na célula através de uma forma mecânica, podem ser químicos, onde o vetor é uma substância com origem química, ou

de maneira biológica, onde os próprios organismos podem transferir o material genético de forma natural. Esses vetores precisam ser trabalhados para que possuam as características necessárias para realizar a entrega do DNA e assim interagir de maneira correta com a célula alvo, ativando o gene e evitar efeitos indesejados. Um dos efeitos indesejados é a resposta imunológica do paciente. Um dos vetores mais utilizados são os vírus, pois, eles podem carregar grandes transgenes, possuem baixo custo e são facilmente manipuláveis. Apesar da eficiência dos vetores virais, alguns estudos recentes demonstram que eles apresentam limitações. Por se tratar de um vírus, no plasmídeo há material genético, que pode induzir uma resposta imune. Essas limitações forçaram os estudiosos da área a encontrar uma nova forma de carrear o gene e desta forma, foram obtidos através de nanotecnologia os polímeros, que formam uma rede que predomina o gene e quando de encontro com a célula injetam cargas de DNA (Gonçalves & Paiva, 2017).

Existe a possibilidade de utilização de vetores não virais, ou seja, eles são compostos de partículas biológicas produzidas de forma sintética, onde o plasmídeo de DNA, que contém o gene terapêutico modificado, é encapsulado ou de alguma forma ligado a algum composto químico que é liberado na célula alvo (Oliveira, 2018).

De forma básica, as etapas que constituem o experimento de terapia gênica são: isolamento do gene, criação de um vetor eficiente, transferência do gene para a célula-alvo, produção de proteína codificada realizada pelo gene terapêutico da célula. Existem 2 formas de realizar a introdução de genes através da terapia gênica, sendo *in vivo* ou *ex vivo*. No caso da terapia *in vivo*, os vetores levam o gene diretamente ao tecido-alvo, através de uma aplicação realizada diretamente no organismo. A terapia *ex vivo* é feita através da modificação das células de um tecido-alvo, retiradas do paciente e cultivadas *in vitro* e reintroduzidas no paciente (Menck & Ventura, 2007).

### Aplicações da terapia gênica

Grande parte das enfermidades conhecidas tem sido alvo dos estudos de terapia gênica, até mesmo as doenças adquiridas, porém, a terapia gênica foi originalmente direcionada para aquelas doenças hereditárias, que normalmente são causadas por um único gene defeituoso. Entre elas, podemos citar cística, as hemofilias, hemoglobinopatias e distrofias musculares. Também podemos indicar que os especialistas do assunto estão desenvolvendo uma série de experimentos em doenças adquiridas, como AIDS, câncer e doenças cardiovasculares. Essa escolha no direcionamento dos estudos pode se dar principalmente pela incidência dessas doenças na população, se comparadas com doenças raras, onde os benefícios alcançados podem beneficiar uma parcela maior da população (Nardi et al., 2002).

Uma das aplicações práticas para entendimento de como funciona a terapia gênica, é o caso a Hemofilia, que é uma doença onde o corpo não produz o fator da coagulação, onde se insere o gene sadio (dependendo do tipo de hemofilia, pode se utilizar o gene de fator VIII ou o fator IX) nas células do paciente para que o organismo produza a proteína faltante de forma eficiente e seja possível a restabelecer a saúde do paciente por toda a vida (Linden, 2010).

No caso do câncer, a terapia gênica é utilizada em pacientes que estão em um estágio mais grave da doença. Atualmente no mercado, temos diversos medicamentos que estão focados em matar as células cancerígenas, porém, causam diversos efeitos colaterais, portanto, está sendo estudada a técnica dos “genes suicidas”, que consiste introduzir nas células tumorais um gene inexistente no genoma humano, codificando a enzima timidina cinase, que é oriundo do genoma de herpesvírus. Essa enzima em uma célula humana, mata a célula quando associada a uma droga chamada ganciclovir, pois essa enzima transforma essa droga em uma toxina e essa toxina afeta células que se multiplicam, como no caso das células cancerígenas (Linden, 2010).

### Risco-benefício da terapia gênica

Diversos estudos clínicos foram e estão sendo realizados, vários deles foram encerrados devido à efeitos colaterais graves, porém, muitos outros tiveram efeitos colaterais brandos ou toleráveis. Dentre esses efeitos temos, dores no local da injeção, dor de cabeça, enjoo, febre baixa e outros. As reações imunitárias, não apenas podem gerar efeitos colaterais, como pode acabar destruindo os vetores ou até mesmo as células que foram infectados pelos vetores, o que se faz necessário o uso de técnicas avançadas de DNA para mitigar esse risco (Coelho et al., 2016).

Apesar de alguns estudos terem sido encerrados devido aos efeitos colaterais graves, existem diversos estudos em andamento, principalmente para avaliar a possibilidade da cura do câncer. Esses estudos têm demonstrado que esse tipo de terapia tem uma resposta melhor do que nos casos que se utilizam quimioterapia ou radioterapia (Silva & Silva, 2022).

## Considerações finais

Assim como em qualquer inovação, a Terapia Gênica levanta muitas discussões a respeito da situação ética, social e religiosa e até mesmo, a discussão a respeito dos riscos de se modificar um gene e injetar em um paciente. Considerando todos os aspectos, baseado nos estudos disponíveis, pode-se dizer que essa terapia é segura, porém, ainda precisam de mais estudo e desenvolvimento para que seja adotado como uma terapia de rotina. O método tem sido amplamente desenvolvido, gerando êxito em sua aplicação.

Com os avanços no desenvolvimento da Terapia Gênica, é possível visualizar um panorama positivo para a liberação desse tipo de medicamento para comercialização e distribuição para população. De acordo com os estudos disponíveis, a Terapia Gênica está cada dia mais avançada, sendo uma possível cura para diversas enfermidades, sendo elas de doenças raras ou doenças mais comuns, esta última que atinge um grande percentual da população. Esses estudos e os novos fármacos são a esperança da cura de doenças tão terríveis que assolam grande parte da população.

É esperado que na próxima década os estudos estejam mais robustos e que muitos outros medicamentos estejam disponíveis a população, melhorando o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes atingidos.

## Referências

- Coelho, R. P., Rodrigues, A. G., & Silva, J. B. M. 2016. Terapia gênica: Uma novidade científica a favor da saúde. *Saúde em foco*, 249.
- Gonçalves, G. A. R., & Paiva, R. D. M. A. 2017. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. *Einstein* (São Paulo), 15, 369-375.
- Linden, R. 2010. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Dossiê Biotecnologia – Estudos Avançados*, 31-69.
- Menck, C. F. M., & Ventura, A. M. 2007. Manipulando genes em busca da cura: o futuro da terapia gênica. *Revista USP*, 50–61.
- Nardi, N. B., Teixeira, L. A. K., & Silva, E. F. A. 2002. Terapia gênica. *Ciência & saúde coletiva*, 109-116.
- Oliveira, B. A. F., Souza, E. S., Vallinoto, V. G., Rosário, A. C., & Silva, A. N. M. R. 2018. Vetores virais para uso em terapia gênica. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 57-66
- SILVA, G. A., & Silva, L. G. 2022. Vantagens e desafios da terapia gênica no tratamento do câncer. *Brazilian Journal of Health Review*, 10982-10993.

**Como citar:** Fonseca, A.G., Barros, D.G., & Silva, J.O. 2025. Terapia gênica: Os genes em busca da cura. *Pubsaúde*, 20, a602. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude20.a602>

**Recebido:** 22 mai. 2024.

**Revisado e aceito:** 15 fev. 2025.

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).