

OPÇÕES TERAPÊUTICAS ATUAIS IIA/V

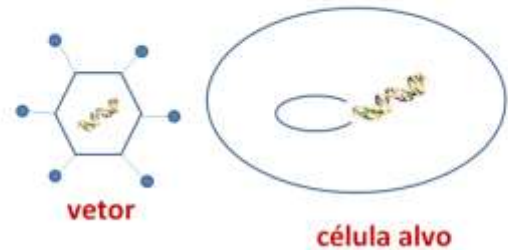
TERAPIA GÉNICA

A **terapia génica** é uma opção terapêutica em desenvolvimento, concebida para incorporar material genético estranho ao material genético de uma célula, com o objetivo de tratar ou prevenir algumas doenças.

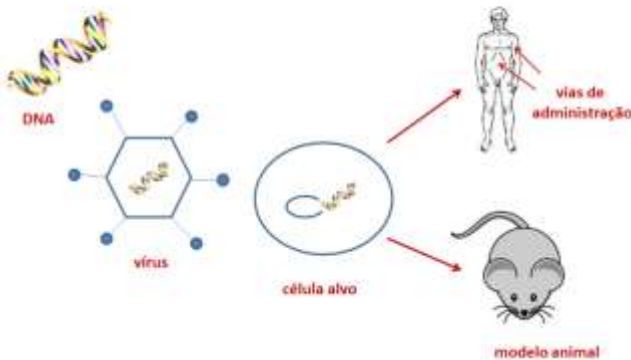
EM QUE SE BASEIA?

Baseia-se na modificação da ação de um gene mutado (alterado) sobre a proteína que codifica, nas células de um doente ou num modelo animal e pode realizar-se de diferentes formas:

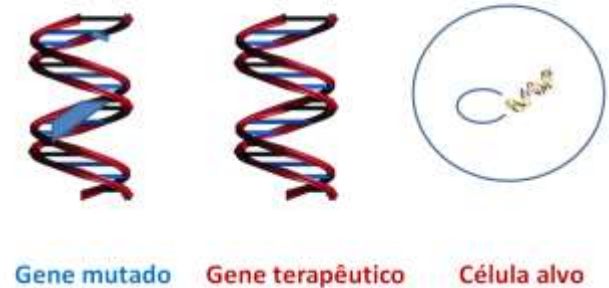
Terapia génica



Terapia génica



Terapia génica



- **Substituindo o gene mutado** causador da doença por uma **cópia correta do mesmo gene** para repor a proteína que codifica bem como a sua função.
- **Inativando o gene mutado** para evitar que cause problemas (interferência com outros genes, com outras proteínas)
- Introduzindo um **novo gene** para suavizar ou modificar o curso clínico de uma doença.

QUE DOENÇAS PODEM BENEFICIAR COM A UTILIZAÇÃO DESTA TERAPIA?

- **Doenças hereditárias** causadas por mutação num gene. Podem ser, por exemplo, os **erros inatos do metabolismo** ou alguns tipos de cancro de origem genética. A quantidade de doenças que sabemos ser determinada geneticamente é cada vez maior.
- **Doenças adquiridas**, como as que são causadas pela infeção de algum vírus específico (hepatite C) e também outras de origem multifatorial, como as doenças cardiovasculares.

Neste capítulo vamos abordar a terapia génica como **opção terapêutica para as doenças hereditárias do metabolismo (DHM)**.

TODAS AS DHM PODEM BENEFICIAR COM ESTA TERAPIA?

Em geral, as DHM causadas por mutações num só gene poderiam beneficiar teoricamente da terapia génica, mas é uma opção terapêutica complexa, em desenvolvimento e, portanto, ainda não totalmente controlada, já que depende de muitos fatores, o que lhe confere atualmente um certo risco.

Por isso, só se aplica atualmente a poucas doenças que, em geral, não têm outras possibilidades de tratamento mais simples.

QUE CONDIÇÕES DEVEM SER CUMPRIDAS PARA SE PODER APLICAR A TERAPIA GÉNICA?

Considerando unicamente o **tipo de terapia génica** baseado na **substituição do gene mutado causador da doença por uma cópia correta do mesmo gene**, são necessárias uma série de condições que são determinadas pelos diferentes passos (etapas) que esta terapia envolve.

QUAIS SÃO ESSES PASSOS?

1) Conhecer o gene que está associado à doença. Deve conhecer-se a proteína que codifica e que mutações afetam a função da mesma. É necessário ter o gene correto (forma wild-type, selvagem ou normal) ou gene terapêutico, sem mutações patogénicas, que poderá ser introduzido no indivíduo afetado.

2) É necessário conhecer em que tecidos se expressa a proteína que está alterada pela(s) mutação(ões) génica(s). Também é importante saber qual a função da proteína nesses tecidos e como é que as mutações afetam essa função. Os tecidos podem ser mais ou menos **acessíveis**.

Mais acessíveis são, por exemplo, as células sanguíneas ou as da pele e menos acessíveis são as dos órgãos internos: fígado, rim, cérebro... Utilizam-se promotores, fragmentos de DNA unidos ao gene terapêutico, que dirigem o DNA até ao **órgão alvo** (porque são órgãos específicos).

3) É necessário existir um vetor adequado para poder introduzir o gene terapêutico nas células dos tecidos onde a proteína seja expressa sem ativar o sistema imunitário.

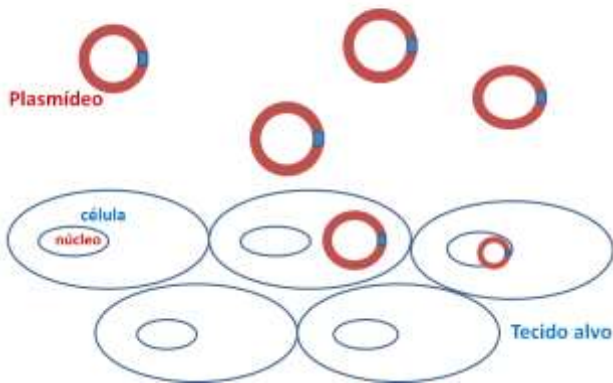
Podemos distinguir diferentes tipos de vetores:

a. Os vetores virais são determinados tipos de vírus geneticamente modificados para entregar o gene terapêutico no local apropriado, através da infeção das células alvo, mas sem causar doença, porque os genes patogénicos foram eliminados. De acordo com o seu tipo de ação é possível distinguir vários tipos de vetores virais, com diferente forma de integração no DNA das células alvo, e com diferente limitação relativamente ao tamanho do gene terapêutico que transportam:

Erro inato do metabolismo



Plasmídeos



inserir, não desencadeiam resposta imune contra o vetor (por isso podem ser **administrados novamente**), **no entanto, a sua transferência "in vivo" é menos eficiente.**

4) O vetor que contém, o gene correto deve ser **introduzido nas células alvo** de diferentes formas:

a. Terapia gênica "in vivo": o vetor unido ao gene injeta-se no sangue (IV) ou diretamente no tecido alvo onde se deve expressar (músculo, fígado) ou no líquido cefalorraquidiano (intratecal) que banha o cérebro.

b. Terapia gênica "ex vivo": as células alvo são extraídas de um modelo animal ou de humanos, cultivam-se em laboratório e são "infectadas" com o vetor modificado, voltando-se a introduzi-las no indivíduo quando já contêm o vetor unido ao material genético.

5) As células alvo são células somáticas, não germinais (espermatozoides e óvulos). Desta forma a terapia trata indivíduos, não afetando as gerações futuras, uma vez que as células somáticas não se transmitem à descendência.

6) O gene terapêutico deve **expressar-se corretamente no tecido alvo do indivíduo afetado** (ou seja, deve dar lugar à proteína que codifica na sua forma ativa e em quantidades normais). Não deve ocorrer sobreexpressão e a expressão deve manter-se por um longo período de tempo.

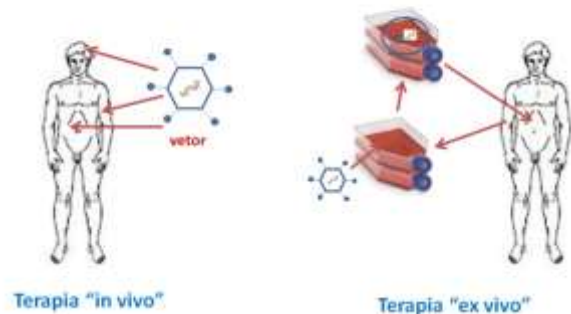
Modelos animais



7) Para a fase pré-clínica devem existir modelos animais da doença que se pretende tratar, não apenas pequenos animais (ratinhos, ratos, ...) mas também grandes mamíferos (cães, primatas, ...) para ser possível provar a eficácia e a ausência de risco da terapia antes da sua aplicação em humanos.

a. A fase clínica de aplicação em humanos realiza-se para testar a segurança, eficácia e determinar a dose adequada. Por sua vez, é dividida em três fases: Fase I, II e III, de acordo com o número de indivíduos aos quais a terapia é aplicada.

Terapia "in vivo" e "ex vivo"



A complexidade que envolve o bom funcionamento de todas essas etapas determina que a terapia génica, embora constitua uma opção terapêutica promissora para o futuro, não possa ser, atualmente, aplicada à maioria das DHM e seja ainda considerada uma **terapia experimental**.

EM QUE DHM SE ESTÁ ATUALMENTE A EXPERIMENTAR A APLICAÇÃO DA TERAPIA GÉNICA?

Embora já tenha sido testada em modelos animais de diversas doenças metabólicas, atualmente em poucas dessas patologias se avançou para estudos em humanos.

Entre as DHM em que estão ser feitos estudos pré-clínicos em modelos animais ou que estão em fase de translação clínica encontram-se a adrenoleucodistrofia ligada ao cromosoma X (ALD), a doença de Krabbe, as mucopolissacaridoses, a deficiência em ornitina transcarbamilase (OTC), a doença de Pompe, a doença de Fabry, as acidúrias metilmalónica e propiónica (através de terapia antisense, que será abordada noutro capítulo), alguns defeitos da beta-oxidação, a tirosinemia tipo I, a homocistinúria clássica, a fenilcetonúria (PKU) e o síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLO) (Mol Gen Metab 2010; 100: 215–218).

No entanto, em nenhuma destas doenças é atualmente aplicada na prática clínica.

"GENES EM VEZ DE DROGAS", O PROGRAMA REDES ENTREVISTA FÁTIMA BOSCH

No Capítulo n.º 107 de Redes, Eduard Punset entrevista Fátima Bosch, especialista em terapia génica da Universidade Autónoma de Barcelona: <http://www.rtve.es/alacarta/videos/redes/redes-genes-lugar-farmacos/1231035>

O programa também entrevista a Dra. Mercè Pineda, neuropediatra do Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, e especialista em mucopolissacaridoses. Também recolhe o testemunho de familiares de doentes para se conhecer de perto como é viver com estas patologias.

Projeto: As Doenças Metabólicas Raras em Português, um projeto APCDG & Guia Metabólica.

Apoio económico: "Para ti, sempre: um CD de música, uma vida CDG", coordenado pela APCDG em 2014 e realizado em conjunto com famílias, amigos e profissionais CDG.

Coordenação da tradução: Vanessa Ferreira (Associação Portuguesa CDG e outras Doenças Metabólicas Raras, APCDG, Portugal), Mercedes Serrano e Maria Antónia Vilaseca (Guia Metabólica).

Tradução: Sandra Catarina Alves, Unidade de Investigação e Desenvolvimento Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Porto, Portugal.



Passeig Sant Joan de Déu, 2 08950
Esplugues de Llobregat
Barcelona, Spain
Tel: +34 93 203 39 59
www.hsjdbcn.org /
www.guiametabolica.org
© Hospital Sant Joan de Déu. All rights reserved.