

TERAPIA GÊNICA

Marta Wey*

A terapia gênica ou geneterapia, em seu sentido mais amplo, consiste no tratamento ou na prevenção de uma doença herdada ou adquirida por manipulação genética. Esta definição inclui não só a correção de um fenótipo clínico em um paciente pela introdução do material genético, como também a habilidade em usar técnicas genéticas para produzir grandes quantidades de produtos terapêuticos e vacinas geneticamente construídas.

A premissa da terapia gênica é baseada na correção da doença em sua origem - genes anormais ou mutações -, embora possa também ser utilizada para tratamento de doenças adquiridas.

Muitos agentes terapêuticos normalmente utilizados, dependem da manipulação de genes clonados. Por exemplo, um dos primeiros sucessos nesta área é a insulina geneticamente produzida pela tecnologia do DNA recombinante, evitando assim, os problemas de uma resposta imune à insulina de porco. Podemos citar ainda, outros exemplos de produtos terapêuticos assim produzidos, como o hormônio de crescimento humano, o fator IX para tratamento de hemofilia B e a interleucina-2, para tratamento de pacientes com carcinomas renais.

A terapia gênica pode ser utilizada para tratar distúrbios herdados, nos quais um único produto gênico está faltando ou é anormal. Pode também atuar no tratamento de doenças adquiridas, tais como cânceres ou doenças infecciosas. Em todos os casos, um gene clonado deve ser transferido para as células do paciente. Uma vez no interior, ele deve ser apropriadamente expresso em quantidades suficientes para aliviar os sintomas clínicos da doença. É também crucial que o gene clonado seja endereçado ao órgão ou tecido que expressa o defeito.

São utilizados dois enfoques principais nos protocolos de terapia gênica para introduzir genes clonados nas células: métodos *ex vivo* e métodos *in vivo*. No enfoque *ex vivo*, as células são removidas do paciente, multiplicadas em cultura geneticamente alterada *in vitro* e, então, retornadas

ao paciente. O enfoque *in vivo* é preferido porque é teoricamente mais eficiente e menos dispendioso. Infelizmente, este enfoque ainda é limitado devido à ineficiência de endereçamento de genes para tecidos específicos e à inabilidade em controlar quais células captam os genes transferidos. O método *ex vivo* é mais difícil e mais dispendioso, mas é mais fácil controlar, pois como a modificação genética ocorre *in vitro*, os tipos de células geneticamente alteradas podem ser selecionados e especificamente reintroduzidos no paciente, no tratamento de terapia gênica.

As doenças humanas herdadas, que foram escolhidas como alvos para a terapia gênica, têm características comuns. São doenças associadas a defeitos monogênicos, identificados em nível molecular e têm uma patologia bem caracterizada. São doenças fatais que afetam crianças e cujas terapias convencionais revelaram-se inadequadas ao tratamento.

Em modelos animais, algum sucesso foi obtido quando um gene normal foi fornecido às células, observando-se a correção do fenótipo clínico.

As tentativas clínicas humanas têm sido menos bem-sucedidas, e não está claro se ocorreu algum benefício clínico documentado. Podemos citar, como exemplo, a tentativa frustrada em se tratar a Fibrose Cística com o gene CFTR (regulador de condutância transmembranar da fibrose cística) usando vetores adenovirais que não conseguiram aliviar a deficiência no transporte de íons, devido à baixa transferência gênica para as células *in vivo* e às respostas inflamatória e imune causadas pelo vetor viral. O mesmo ocorreu na tentativa de tratamento para indivíduos portadores de Distrofia Muscular Progressiva do Tipo Duchenne, através do uso de mioblastos, embora experimentos atuais utilizando vetores adenovirais, totalmente defectivos, portadores de um minigene de distrofia, estejam sendo melhor sucedidos.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 4, n. 1-2, p. III-IV, 2002

* Auxiliar de Ensino do Depto. de Medicina - CCMB/PUC - SP.

A despeito dos resultados negativos com as tentativas clínicas atuais, a maioria dos cientistas e pesquisadores clínicos ainda está otimista de que a terapia gênica se tornará uma forma de tratamento para muitas doenças herdadas e adquiridas. Está claro, no entanto, que ainda necessitamos de muito trabalho para desenvolvermos os vetores ideais de direcionamento dos genes para as células apropriadas, encontrar modos de colocar o gene no

sítio correto no genoma e compreender as interações biológicas entre as diferentes células humanas e genes nela inoculados.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Borges-Osório MR, Robinson WM. Desvendando o Genoma Humano: métodos de estudo, terapia gênica e implicações éticas. Projeto Genoma Humano. In: Borges-Osório MR. Genética humana. Porto Alegre: Artmed; 2001.

As opiniões expressas nesta sessão representam o ponto de vista de seus Autores e não, necessariamente, o da Revista.



SOROCABA 2002
Um grotão que virou pista de caminhada