



## **Informações sobre terapia gênica em humanos**

### **O que é terapia gênica na hemofilia?**

A terapia gênica é uma maneira de tratar as doenças que propões que algumas doenças como a hemofilia seja tratada com o próprio gene das pessoas normais. Os genes funcionam como “receitas” para a produção de todos os componentes que precisamos para que nossos corpos funcionem adequadamente. Em pacientes com hemofilia, defeitos no gene do fator VIII ou IX impedem que o corpo produza estes fatores. A idéia da terapia gênica seria que ao invés de dar ao paciente o fator pronto, o paciente receberia o gene do fator VIII ou IX normal, e a partir daí passaria a produzir seu próprio fator. A vantagem deste tratamento é que o corpo voltaria a produzir regularmente estes fatores, sem a necessidade de injeções periódicas.

### **A terapia gênica pode ser realizada em humanos?**

Atualmente a terapia gênica é considerada um tratamento experimental, isto é, só pode ser realizada como parte de pesquisa clínica regulamentada por comitês de ética e agências reguladoras dos governos federais. Há vários estudos de terapia gênica em humanos, em doenças como o câncer, doenças do coração e doenças hereditárias como a hemofilia.

### **A terapia gênica pode ser considerada a cura para a hemofilia?**

Isto é uma possibilidade para o futuro. No entanto, os tratamentos que estão sendo atualmente testados têm como objetivo aumentar os níveis de fator VIII ou IX para acima de 5-10%. Com estes níveis, os sangramentos se tornariam menos freqüentes. Por este motivo, os estudos atuais são destinados apenas a pacientes com hemofilia grave, que se bem sucedidos passariam a se comportar como pacientes com hemofilia leve.

### **Quais são os desafios para o sucesso da terapia gênica para a hemofilia?**

#### Achando o vetor ideal (o transporte)

Vetores são os agentes usados para transportar os gene normal (com a “receita corrigida” do fator) até as células do corpo que passarão a produzi-lo. Os melhores vetores são vírus, que são agentes especializados em “invadir” células e levar para dentro delas seus próprios genes. Os pesquisadores utilizam esta capacidade dos vírus para o tratamento. Para isto, trocam os genes dos vírus pelo gene do fator VIII ou IX, e eliminam a capacidade de reprodução dos vírus. Estas técnicas de engenharia genética impedem que o vírus se multiplique e gere doenças, e garante que o gene normal seja levado para dentro das células. Além destas duas estratégias, a maioria dos estudos de terapia gênica em hemofilia usa apenas vírus que normalmente não causam qualquer doença em humanos.

#### Chegando na célula ideal (a fábrica)

Além de um vetor capaz de levar o gene corrigido até o interior das células que passarão a produzir o fator, é fundamental que estas células que receberão este gene sejam capazes de assumir a nova função de fabricar fator VIII ou IX, que deve ser de boa qualidade e em quantidades suficientes. Tanto o fator VIII quanto o IX são normalmente produzidos no fígado, de modo que as células mais adequadas para receberem o novo gene são as células do fígado. De fato, o estudo em seres humanos que obteve os melhores resultados até hoje foi justamente o que injetou os vetores no fígado dos pacientes com hemofilia. No entanto, pelo menos para a hemofilia B, outras partes do corpo também são capazes de assumir esta função de produzir fator. Por exemplo, há fortes indícios que os músculos (coxa por exemplo) são capazes de produzir fator IX de qualidade.

#### Evitando a rejeição pelo corpo

A reação natural do corpo humano a um organismo estranho como um vírus é tentar rejeitá-lo, em geral através dos anticorpos. O papel dos anticorpos é localizar estes vírus e destruí-los, destruindo junto as células que foram invadidas por eles necessário. Assim, além de colocar um novo gene, dentro de uma célula que irá produzir o fator desejado, os cientistas que trabalham com a terapia gênica devem ainda proteger estas células do próprio sistema de defesa do paciente, que tentará destruí-las quando perceberem “pistas” da passagem dos vírus usados como vetores por elas. Este problema ocorre principalmente nas primeiras semanas do tratamento, enquanto estas “pistas” do vírus ainda estiverem presentes. Com o tempo, os vírus são eliminados, e estas pistas tendem a desaparecer. Como os vírus usados em terapia gênica não podem se reproduzir, depois das primeiras semanas o único resquício

da passagem destes vírus por estas células seria a “receita” correta do fator, que garantiria o sucesso do tratamento. Entre as maneiras que os cientistas estão desenvolvendo para solucionar estes desafios destacam-se:

- O uso de medicamentos que diminuem a ação do sistema imune nas primeiras semanas após o tratamento. Estes medicamentos são os mesmos usados em pacientes que realizam transplantes de órgãos.
- O uso de vírus que não são reconhecidos pelo sistema de defesa de humanos.

### **Por que os estudos atuais de terapia gênica não incluem pacientes com hemofilia A?**

Um desafio adicional da terapia gênica é como empacotar o gene do fator VIII ou IX dentro do vetor (vírus). Os vírus mais usados nos estudos em hemofilia não têm capacidade para transportar genes muito grandes. O gene do fator VIII é muitas vezes maior que o gene do fator IX. Isto facilita bastante o desenvolvimento de um tratamento de terapia gênica e explica porque os estudos atuais são exclusivamente dedicados a pacientes com hemofilia B. No entanto, muitos grupos de cientistas estão trabalhando em soluções para este problema, e nos próximos anos devemos ter novos estudos para terapia gênica também para pacientes com hemofilia A.

**Dr. Erich de Paula**  
**Comitê Médico**  
**Federação Brasileira de Hemofilia.**