

Medscape

Quinta-feira, 27 de Abril de 2023

Notícias e Perspectivas Educação Médica

Notícias e Perspectivas > Medscape Notícias Médicas

Terapias gênicas: avanços e desafios no Brasil e no mundo

Mônica Tarantino

27 de abril de 2023

A terapia gênica avança rapidamente. Dos 40 medicamentos aprovados até 2022 por agências regulatórias de vários países, cerca de 75% foram liberados para uso a partir de 2016. “Estamos em um momento intermediário. Temos ainda poucos medicamentos disponíveis, mas a tendência é aumentar o número de terapias gênicas disponíveis e, para isso, mais protocolos estão sendo testados em pacientes”, disse ao *Medscape* o Dr. Roberto Giugliani, que lidera o Grupo de Pesquisa Clínica em Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no Rio Grande do Sul, e coordena o Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (Inagemp).

Para facilitar o entendimento, os pesquisadores dividem a terapêutica em dois campos: “Consideramos que a terapia gênica é um tipo de tratamento feito com recursos de edição genética para substituir mutações, inativar ou introduzir genes nas células de interesse. Isto pode ocorrer no laboratório em células coletadas do paciente, modificadas e reinjetadas no indivíduo, ou diretamente [no organismo] por meio da injeção de produtos de terapia gênica que são direcionados às células de interesse (por exemplo, células do fígado) para modificá-las”, explicou a Dra. Karina Tozatto Maio, pesquisadora no Hospital Israelita Albert Einstein e médica-assistente no serviço de hematologia e hemoterapia e terapia celular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A partir de 2010, com o uso do CRISPR/Cas9 — uma técnica de biologia molecular capaz de editar sequências de ADN em qualquer região do genoma —, a terapia gênica voltou a registrar grandes avanços. “Já na terapia celular, também utilizamos células do paciente (autólogas) ou de um doador (allogênicas) modificadas em laboratório, mas, neste caso, o objetivo é tornar a própria célula uma terapia específica para combater, por exemplo, alguns tipos de câncer”, esclareceu a pesquisadora.

O aumento na quantidade de ensaios clínicos nesta área não está relacionado somente ao aprimoramento das ferramentas de estudo dos genes, mas aos investimentos feitos por governos, universidades e indústria farmacêutica. Um exemplo disso é a Austrália, país onde a orientação é incentivar pesquisas com novas terapias, estudos translacionais e de acompanhamento do que já foi colocado em prática. Em redes como a *Sidney Children's Hospitals Network*, a abordagem gênica está em processo de incorporação, com a

perspectiva de um dia se tornar o tratamento convencional. “Temos uma posição realmente especial, pois estamos fornecendo terapias genéticas e obtendo resultados incríveis, como ocorre em crianças com doenças oftálmicas que voltam a ver as estrelas no céu”, disse em entrevista o Dr. Alan Ma, especialista em genética clínica no *Children’s Hospital at Westmead* e professor sênior na *University of Sydney*, ambos na Austrália. O próximo passo, segundo pesquisador, é descobrir os caminhos para garantir a equidade no acesso aos tratamentos gênicos e celulares em todo o sistema de saúde australiano, o que está sendo pensado a partir de estudos baseados em uma área relativamente nova, a ciência da implementação.

No Brasil, a disponibilidade de medicamentos para terapia gênica ainda é pequena em comparação a Estados Unidos, alguns países da Europa, China e Japão, por exemplo. “O país tem cinco terapias aprovadas, o que é um começo, mas é um número ainda muito limitado”, observou o Dr. Roberto. O primeiro produto deste tipo aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi o Luxturna[®] (voretigeno neparvoveque), em agosto de 2020; o fármaco é usado no tratamento de distrofias hereditárias da retina, doenças raras que levam à cegueira progressiva e que são causadas por mutação do gene *RPE65*. Administrado por injeção sub-retiniana, o medicamento contém um adenovírus que leva consigo uma cópia do gene afetado sem a mutação patogênica. Ainda em agosto, a Anvisa aprovou o Zolgensma[®] (onasemnogeno abeparvoveque) para tratar a atrofia muscular espinhal, uma doença rara degenerativa provocada por uma alteração do gene codificador da proteína SMN, essencial para a sobrevivência dos neurônios motores. O fármaco foi liberado para uso em crianças com até seis meses de idade. “É um desafio, porque, quando se chega ao diagnóstico, muitas vezes esse período já passou”, disse o Dr. Roberto. Administrado em dose única por via intravenosa, o medicamento fornece uma cópia funcional do gene humano responsável pela produção da proteína alterada. Em dezembro de 2022, depois de muita pressão das associações de pacientes, o Zolgensma[®] passou a ser oferecido também pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Quase dois anos depois dessa aprovação, veio o primeiro registro de produto de terapia gênica com células T CAR, para tratamento do câncer hematológico. O Kymriah[®] (tisagenlecleucel), da *Novartis*, aprovado em fevereiro de 2022, é indicado para pacientes pediátricos e adultos de até 25 anos de idade com leucemia linfoblástica aguda de células B refratária ou a partir da segunda recidiva. Esse tratamento implica a coleta das células T do paciente, para que recebam inserção do gene codificador de uma proteína específica (um receptor de antígeno quimérico ou CAR). Essa proteína as direciona para a destruição das células que apresentem o antígeno CD19 na sua superfície. Depois, essas células modificadas são cultivadas e formuladas em suspensão farmacêutica para compor o produto que será infundido no paciente.

Posteriormente, em abril do ano passado, veio a liberação do Carvykti[®] (ciltacabtageno autoleucel), destinado a pacientes adultos com mieloma múltiplo. O medicamento, até o momento, é recomendado apenas em casos de câncer recidivante e refratário a pelo menos três tratamentos anteriores.

Finalmente, em outubro de 2022, a Anvisa aprovou o Yescarta[®] (axicabtageno ciloleucel), mais um produto de terapia gênica com células T CAR para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de grandes células B, recidivado ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistêmico.

Uma breve consulta à plataforma *ClinicalTrials* revela pelo menos 135 ensaios clínicos de fase 3 envolvendo terapias gênicas e 60 estudos de fase 4 acompanhando a utilização de medicamentos aprovados em diversos protocolos. Uma das pesquisas mais aguardadas estuda a cura genética para a β -talassemia dependente de transfusão e para a doença falciforme, enfermidades sanguíneas hereditárias que afetam os glóbulos vermelhos. Como a única possibilidade de cura dessas patologias ainda é o transplante de células-tronco por doador compatível, grande parte dos pacientes demanda tratamento constante e pode precisar de transfusões regulares. A pesquisa, conduzida pela *Vertex Therapeutics*, analisa o uso de exagamglogeno autotemcel em pacientes de 12 a 35 anos. O tratamento consiste em modificar células-tronco hematopoiéticas do indivíduo para que produzam hemoglobina fetal, que depois se torna a hemoglobina comum. O estudo está avaliando a segurança e a eficácia das células-tronco hematopoiéticas e progenitoras humanas CD34+ autólogas modificadas através de CRISPR-Cas9 autólogas. “Até agora, vai tudo bem, com poucos eventos adversos significativos e com uma taxa de praticamente 100% dos pacientes vivendo muito bem”, disse a Dra. Karina.

No entanto, apesar dos grandes progressos, ainda há muito a ser aprimorado na edição genética. “É possível cortar uma região de interesse, mas isso pode também desregular regiões importantes para o metabolismo, e levar ao desenvolvimento de doenças secundárias ao tratamento. Então, na verdade, ainda é necessário um pouco mais de tempo para falar que, em longo prazo, a segurança dessas técnicas é algo que se pode garantir”, disse a pesquisadora.

Fora do campo tecnológico, há o problema dos custos elevados, que é global. “Temos que mudar esse panorama. Todo mundo está preocupado com o preço desses tratamentos”, disse a Dra. Karina. De acordo com o neurocientista brasileiro Dr. Alysson Muotri, que dirige um laboratório com seu nome na *University of California San Diego* (UCSD), a tendência nos EUA é de os planos de saúde absorverem os custos mais elevados dos novos tratamentos para doenças raras. “Aqui, as seguradoras estão percebendo que compensa pagar um milhão de dólares ou mais por uma terapia gênica que cura ou melhora muito as perspectivas do paciente do que arcar com todas as intercorrências de saúde que a pessoa enfrentará ao longo da vida”, disse o pesquisador.

No Brasil, ainda que por meio de iniciativas regionais, há tentativas de construir infraestrutura e acelerar o barateamento da pesquisa genética. Em junho de 2022, o governo de São Paulo anunciou um programa para a produção em larga escala de medicamentos contra o câncer usando células T CAR. A iniciativa envolve o Centro de

Terapia Celular da USP de Ribeirão Preto em parceria com equipes do Instituto Butantan e a Faculdade de Medicina da USP. Com duas unidades de produção de células T CAR, o governo paulista pretende atender, a princípio, cerca de 300 pacientes por ano e baixar os custos desta terapia gênica, hoje cotados em cerca de US\$ 500 mil por paciente.

Outra iniciativa é a proposta de criação de um Instituto Nacional de Terapia Gênica, disse ao *Medscape* o Dr. Sang Won Han, pesquisador e presidente na Associação Brasileira de Terapia Celular e Gênica. No ano passado, representando 12 grupos de pesquisa em cinco estados, ele enviou um projeto ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). A intenção é reunir financiamento de fontes de públicas, privadas e internacionais, bem como investimentos de empresas farmacêuticas. “Mas era o final de um mandato presidencial complexo e não deu certo. Vamos tentar de novo este ano. Falta-nos infraestrutura de produção para fabricar e distribuir medicamentos para terapia gênica em nível nacional pelo SUS”, disse o pesquisador, que também foi o criador do primeiro vetor para terapia gênica feito no Brasil. Ele faz parte da Câmara Técnica de Terapias Avançadas da Anvisa e da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança, onde trabalha em resoluções para normatizar o setor no país.

Mais um entrave brasileiro é a burocracia. “Estamos há dois anos tentando superar obstáculos para fazer testes em animais maiores, como macacos. Mas o trâmite entre as instituições é muito demorado e tem sido bem difícil”, explicou o Dr. Roberto, que estuda patologias raras, mais especificamente doenças lisossômicas de depósito. A perspectiva, segundo ele, é que a terapia gênica seja usada para tratar doenças mais comuns, como diabetes e muitos tipos de câncer. “Ela vai acabar permeando todas as especialidades médicas, [na abordagem de enfermidades] como as doenças neurodegenerativas e cardíacas”, disse o Dr. Roberto.

No campo das patologias neurodegenerativas, o Dr. Alysson tem feito progressos na pesquisa das terapias gênicas. NA UCSD, ele e sua equipe estudam cerca de 17 síndromes relacionadas ao espectro autista em organoides cerebrais, estruturas criadas a partir de células-tronco humanas cultivadas em bolhas de tecido cerebral para estudos em que o uso de cérebros vivos seria impossível. “Perdemos bastante tempo tentando fazer ratinhos se comportarem como humanos. Agora aceitos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em alguns estudos, os testes em minicérebros em vez de modelos animais vão acelerar a pesquisa de terapias gênicas”, disse o Dr. Alysson ao *Medscape*. A boa notícia, segundo o pesquisador, é que os testes da terapia gênica para a síndrome de Rett realizados em minicérebros produziram uma reversão quase completa das alterações neurais e de outras manifestações relacionadas ao problema. “A outra boa notícia é que não é necessário corrigir 100% dos neurônios para que isso aconteça. Obtivemos bons efeitos com uma porcentagem bem menor. Com esses resultados, entramos com um pedido na FDA para uma aplicação clínica”, disse o Dr. Alysson. Segundo o pesquisador, os testes de terapias gênicas com vetores virais em humanos com essas síndromes começarão no ano que vem e devem ser realizados na Austrália. Já para acelerar a pesquisa de uma terapia gênica para a síndrome de Pitt-Hopkins, causada por uma mutação no gene TCF4 no cromossomo 18, o *California Institute for Regenerative Medicine* fez uma doação de US\$ 4 milhões a uma empresa parceira da instituição, a *Mahzi Therapeutics*. Pesquisadores da *University of North Carolina School of Medicine* também estudam a patologia.

No Brasil, apesar das dificuldades, muitos pesquisadores avançam na busca por novas terapias gênicas e celulares. A Dra. Karina, por exemplo, estuda um tratamento para corrigir a mutação genética causadora da doença falciforme. A proposta é modificar geneticamente as células extraídas da medula óssea e depois reinseri-las no organismo do paciente. “Trata-se de uma iniciativa acadêmica do [Hospital Israelita Albert] Einstein com o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS, o Proadi-SUS”, disse a médica. Mais centros no país estudam a correção genética da doença falciforme, como a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), bem como a USP em São Paulo e em Ribeirão Preto. No Brasil, a doença falciforme acomete um em cada 1.000 indivíduos nascidos vivos.

Também há pesquisas voltadas para o tratamento de leucemia, linfomas e doenças monogênicas, como a fibrose cística e a hemofilia, que foi tema de um estudo conduzido no Hemocentro da Unicamp e publicado no *New England Journal of Medicine*; ^[1] a pesquisa testou o valoctocogeno roxaparvoveque, uma terapia gênica promissora.

Na Unifesp, o Dr. Sang está à frente de uma linha de pesquisa focada em doenças isquêmicas. O estudo avançou até o desenvolvimento de uma terapia gênica para estimular a angiogênese, que chegou a ser testada em humanos, mas foi interrompida em seguida por falta de verba. “Foi o primeiro experimento humano na América Latina com medicamento gerado no próprio país”, disse o Dr. Sang. No Rio de Janeiro também há grupos estudando a mesma área.

Siga o *Medscape* em português no [Facebook](#), no [Twitter](#) e no [YouTube](#)