

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS – FEF
FACULDADES INTEGRADAS DE FERNANDÓPOLIS - FIFE**

ADRIAN PECINA SARTORIO

TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

**FERNANDÓPOLIS
2023**

ADRIAN PECINA SARTORIO

TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Biomedicina da Fundação Educacional de Fernandópolis como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. MSc. Lucas Augusto Bonfadini

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE FERNANDÓPOLIS
FERNANDÓPOLIS – SP
2023**

TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF SICKLE CELL ANEMIA

SARTORIO, A. P.¹; BONFADINI, L. A.²

E-mail: adrianp.sartorio@gmail.com; lucasbonfadini@fef.edu.br

ABSTRACT: *Sickle cell anemia is a hereditary genetic disease characterized by a dysfunction in hemoglobin S (Hb S) of erythrocytes. This genetic mutation leads to polymerization and sickling of red blood cells, leaving them sickle-shaped. Conventional therapy for this condition is based on palliative measures. However, gene therapy emerges as a promising approach in the treatment and potential cure of monogenic diseases, including Sickle Cell Anemia. In this study, a review of the medical literature was carried out, covering searches in the SciELO, PubMed, Google Scholar and government websites, with the objective of evaluating the effectiveness of gene therapy in the treatment of this condition. The present research showed that gene therapy in the treatment of Sickle Cell Anemia is possible and efficient, improving people's quality of life. However, it is necessary to improve techniques, expand scientific research and ensure more safety for the individual.*

Keywords: *Sickle Cell Anemia; Gene therapy; Treatment.*

RESUMO: A anemia falciforme é uma doença genética hereditária caracterizada por uma disfunção na hemoglobina S (Hb S) dos eritrócitos. Esta mutação genética leva a polimerização e falcização da hemácia, deixando-as em forma de foice. A terapia convencional para essa condição é baseada em medidas paliativas. No entanto, a terapia gênica emerge como uma abordagem promissora no tratamento e potencial cura de doenças monogênicas, incluindo a Anemia Falciforme. Neste estudo, realizou-se uma revisão da literatura médica, abrangendo pesquisas nas bases de dados SciELO, PubMed, Google Scholar e sites governamentais, com o objetivo de avaliar a eficácia da terapia gênica no tratamento dessa condição. A presente pesquisa mostrou que a terapia gênica no tratamento da Anemia Falciforme é possível e eficiente, melhorando a qualidade de vida das pessoas. No entanto, é preciso aprimorar as técnicas, ampliar as pesquisas científicas e garantir mais segurança para o indivíduo.

Palavras-chave: Anemia Falciforme; Terapia gênica; Tratamento.

¹ Acadêmico(a) do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

² Biomédico, orientador e professor do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Fernandópolis - FIFE, Fernandópolis-SP.

INTRODUÇÃO

Segundo Santis (2019), a anemia é caracterizada por uma diminuição na massa de hemoglobina e eritrócitos, constituindo uma condição patológica. É importante notar que a redução da concentração de hemoglobina em si não é suficiente para diagnosticar anemia, pois pode ocorrer em condições fisiológicas, como durante a gestação a partir do segundo trimestre, devido à hemodiluição. No entanto, na prática, a concentração de hemoglobina ou o hematócrito são os parâmetros laboratoriais mais comumente usados para definir a anemia.

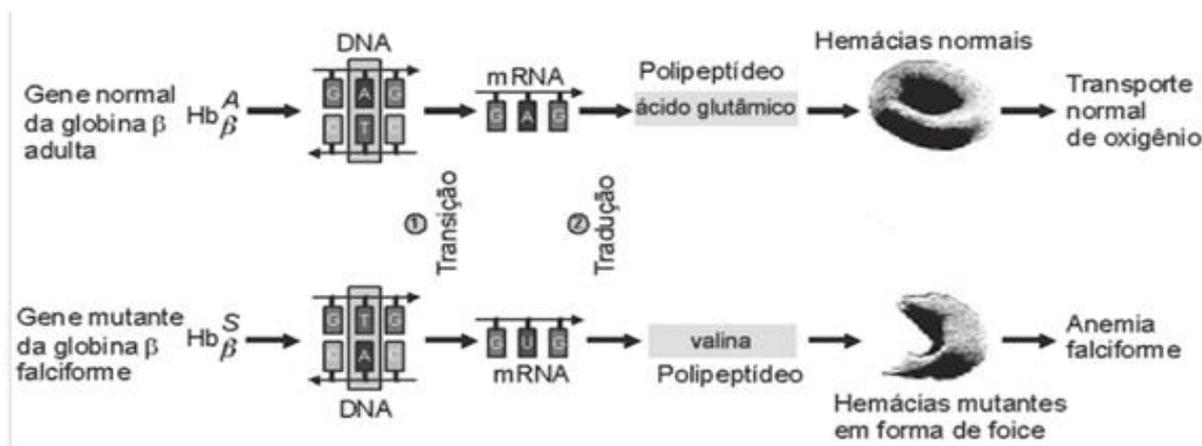
Cada anemia tem sua natureza fisiopatológica exclusiva, porém é possível determinar características comuns a elas. A função da hemoglobina é transportar o oxigênio dos pulmões para os tecidos. A captura e liberação do oxigênio pela hemoglobina são induzidas por vários fatores, incluindo temperatura, pH, concentração de CO₂ e quantidade de 2,3-DPG, enzima que atua enfraquecendo a ligação oxigênio-hemoglobina permitindo a liberação deste com menos pressão. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina ilustra a relação entre a saturação de O₂, a pressão parcial de O₂ e o conteúdo de Hb. Quando a quantidade de hemoglobina é reduzida, pode ocorrer uma diminuição significativa na capacidade de transporte de oxigênio e na sua liberação para os tecidos, sendo natural as anemias. Isso é mais evidente em situações de aumento repentino da demanda. Quando a concentração de Hb diminui, o organismo mobiliza movimentos compensatórios, como aumento do débito cardíaco, redistribuição do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais e aumento do influxo de líquido do espaço extravascular para o intravascular (SANTIS, 2019).

A molécula de hemoglobina é composta por múltiplas cadeias, incluindo α (alfa), β (beta), γ (gama), δ (delta), ϵ (épsilon) e ξ (zeta). Essas cadeias se unem para formar um tetrâmero de polipeptídeos de globina, consistindo de duas cadeias alfa (α e ξ) e outras não alfa (β , δ , γ e ϵ). A ligação química entre essas cadeias é mantida por uma ponte formada por ferro e protoporfirina IX, conhecida como "heme", que desempenha a função especializada de captar, transportar e liberar O₂ nos tecidos (SEED, 2018).

Segundo Emiliano et al. (2021), a Anemia Falciforme se enquadra no grupo das patologias que englobam as hemoglobinopatias existentes e pode ser denominada como uma irregularidade genética de caráter hereditário, onde acarreta disfunção na hemoglobina S (HbS) dos eritrócitos. Os portadores dessa condição são homocigotos (herdam pares de alelos iguais) e devido a uma mutação que ocorre no cromossomo

11, há uma alteração no sexto códon da cadeia beta (β), que consiste na substituição de duas bases nitrogenadas do DNA (figura 1), neste caso a Adenina pela Timina (ALCANTARA et al., 2021).

Figura 1: Mutação no cromossomo 11 com troca da Adenina por Timina.

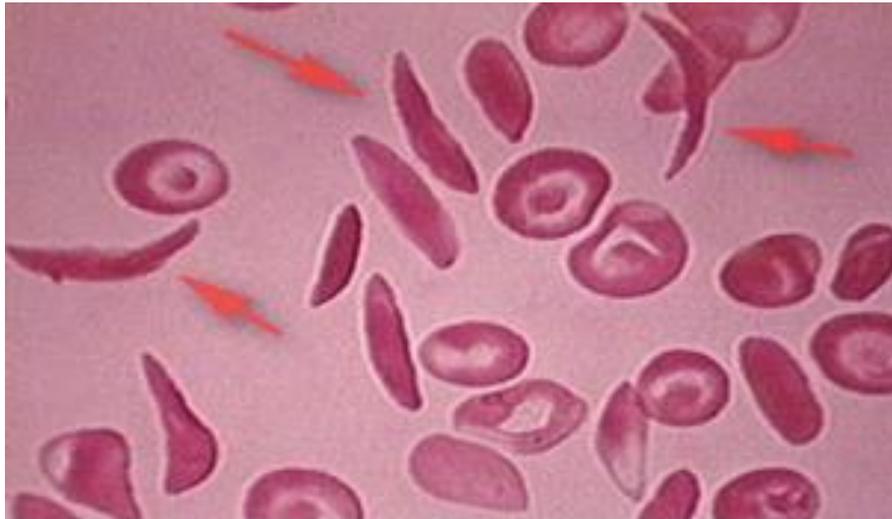


Legenda: Substituição da base nitrogenada Adenina por Timina no gene mutante do DNA, que leva a produção de valina ao invés do ácido glutâmico na tradução do mRNA.

Fonte: INDAGAÇÃO (2018).

Essa alteração a nível de hemoglobina (Hb) é caracterizada pela troca do ácido glutâmico ou glutamato pela valina das cadeias β de globina, afetando assim, diretamente na formação e na eficácia das hemoglobinas do organismo. Esta mutação genética leva ao desenvolvimento de polimerização e falcização da hemácia (figura 2), processo onde os eritrócitos ganham um formato de foice e podem levar ao bloqueio da passagem do fluxo sanguíneo (DERMIRCI, 2018).

Figura 2: Hemácia alterada pela Anemia Falciforme.



Legenda: Observa-se uma mutação hereditária em que os eritrócitos apresentam a forma de foice (drepanócitos), ocorrem na anemia falciforme ou drepanocítica, produzida pela hemoglobina S.

Fonte: VILELA (2017).

De acordo com Orlando (2019), a maioria dos sintomas presentes em pacientes com anemia falciforme, como dores e crises hemolíticas, úlceras de perna, síndrome torácica aguda, sequestro do baço, priapismo, necrose femoral asséptica, retinopatia, insuficiência renal crônica, autoesplenectomia e acidente vascular cerebral, é devido ao evento fisiopatológico da doença, já que esta promove a oclusão vascular, principalmente de pequenos vasos. Pacientes portadores de hemoglobinopatias podem sofrer de sintomas clínicos mais graves, como anemia hemolítica compensada crônica, crise vasomotora dolorosa aguda e lesão crônica e progressiva de órgãos e tecidos. Essas pessoas em algum estágio de evolução retratam sinais clínicos envolvendo órgãos e tecidos. Muitas vezes necessitando de internação ou cirurgias (ALCANTARA et al., 2021).

A terapia para tratar esta patologia envolve a administração de uma terapia medicamentosa não curativa, que consiste em tomar ácido fólico contínuo, penicilina oral ou injetável até os cinco anos, e possivelmente Hidroxiureia (HU). Além disso, pode ser necessário receber transfusões sanguíneas crônicas compatíveis e, como opção curativa atualmente disponível e viável, fazer um transplante de células-tronco hematopoiéticas de um doador. No entanto, há uma nova abordagem em desenvolvimento, ainda em fase de pesquisa e ensaios clínicos, que busca ajudar no tratamento e, principalmente, na cura de doenças monogênicas como a anemia

falciforme e outras hemoglobinopatias. Essa abordagem é conhecida como terapia gênica (DEMIRCI, 2018).

A terapia gênica é um tratamento certificado que consiste em um grupo de medicamentos ou produtos de engenharia de tecidos e células processadas. Ela envolve a adição de um gene modificado e saudável em células do paciente, utilizando transportadores recombinantes não patogênicos. Essa abordagem permite a restauração celular e a atribuição de uma nova função à célula alvo. Existem duas classificações principais para a terapia gênica: *ex vivo* e *in vivo*, que diferem pelo tipo de vetor utilizado para transportar o gene modificado até a célula alvo. Os vetores mais comumente utilizados são os lentivirais, que transferem material geneticamente modificado para células hematopoiéticas ou células-tronco, e os vetores adeno-associados, que são infundidos diretamente em células pós-mitóticas do paciente (EMILIANO et al., 2021).

Um tipo de terapia gênica que se tornou destaque mundial é com o uso do *Onasemnogeno abeparvoveque* (Zolgensma®), uma terapia gênica recombinante baseada em um vetor viral adeno-associado (AAV9). Esta terapia é utilizada para tratar a Atrofia Muscular Espinhal (AME), que se trata de uma doença genética neurodegenerativa, que tem como característica fraqueza e atrofia dos músculos esqueléticos. Pessoas com AME têm uma deficiência ou ausência da proteína SMN (proteína de sobrevivência do neurônio motor), que é responsável pela manutenção dos neurônios. Sem a quantidade adequada dessa proteína, os neurônios morrem, o que leva à fraqueza muscular, perda progressiva de movimentos e até paralisia. O Zolgensma® foi desenvolvido para proporcionar uma cópia do gene SMN1. Esse vetor viral "infecta" as células com um novo DNA que melhora os níveis de proteína SMN no corpo (SALES, 2022).

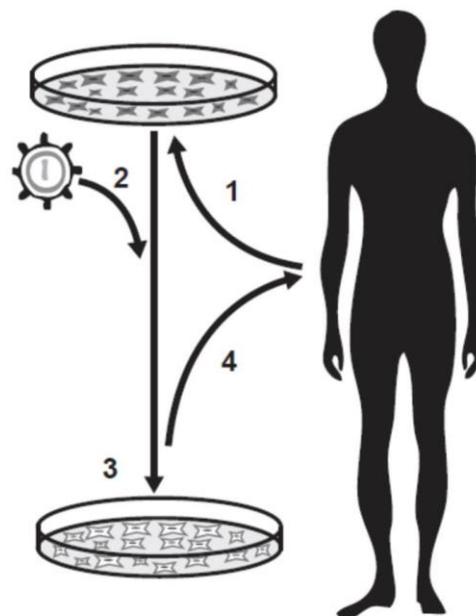
Durante a intervenção da terapia gênica, o material genético do paciente é modificado e transferido para suas células, gerado na remodelação da produção de proteínas para aumentar a expressão gênica. Para alcançar esse objetivo, são realizadas técnicas de adição de genes da globina beta, aumento da hemoglobina fetal e correção da sequência da globina beta, utilizando técnicas de edição genética. Essas aproximações visam alcançar os resultados desejados nas proteínas específicas (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

Conforme De paiva (2017), a terapia gênica é o processo de utilizar material genético para tratar doenças em células de um indivíduo. Existem duas técnicas de

material genético que podem ser utilizadas: a primeira consiste em utilizar genes (DNA) específicos e funcionais para substituir genes defeituosos; enquanto a segunda técnica utiliza RNA de interferência para desativar genes defeituosos. A introdução do material genético é realizada utilizando vetores e pode ocorrer de duas maneiras diferentes: estratégias *ex vivo* e *in vivo*.

Na estratégia *ex vivo* (figura 2), as células são retiradas do paciente, geralmente da medula óssea, e cultivadas em laboratório. Os vetores são então apresentados *in vitro*, para que as células sejam modificadas antes de serem reintroduzidas no paciente. Já na estratégia *in vivo* (figura 3), os vetores são injetados diretamente no paciente próximo ao tecido alvo, permitindo que atuem diretamente no interior do organismo (DE PAIVA, 2017).

Figura 3: Estratégia da terapia gênica *ex vivo*.

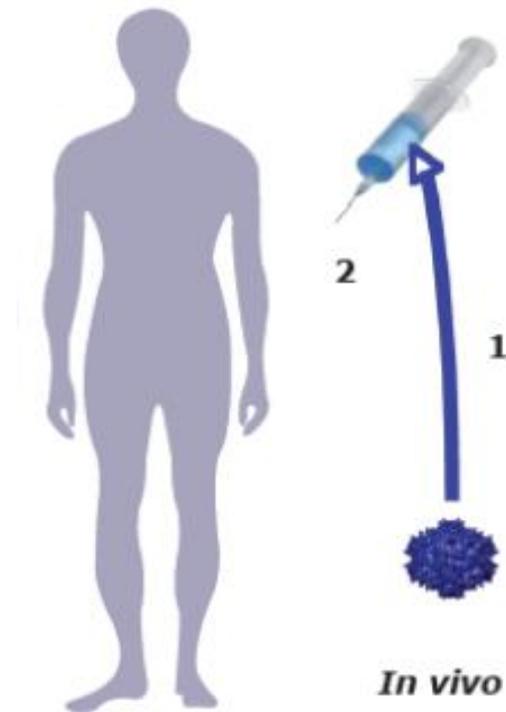


1. Coleta e cultivo *in vitro* das células do paciente;
2. Transdução com vetor carregando o gene terapêutico;
3. Seleção e expansão das células com gene terapêutico;
4. Reintrodução das células modificadas no paciente.

Legenda: Meio *ex vivo*: 1 - Coleta de células do paciente e cultivo *in vitro*; 2 - Introdução do vetor contendo gene terapêutico na cultura; 3 - Seleção e multiplicação das células modificadas e; 4 - reintrodução das células no paciente.

Fonte: DE PAIVA (2017).

Figura 4: Estratégia da terapia gênica *in vivo*.



Legenda: Meio *in vivo*: 1 - Montagem do melhor vetor com gene terapêutico e; 2 - Introdução dos vetores no tecido alvo do paciente.

Fonte: DE PAIVA (2017).

A terapia gênica utiliza veículos chamados vetores para transportar o material genético terapêutico até células-alvo. Os vetores são divididos em duas categorias: virais e não virais. Estes são moléculas com o material genético definido que têm a capacidade de carregar, transferir e expressar genes heterólogos nas células-alvo do hospedeiro (OLIVEIRA et al., 2018).

Os classificados vetores não virais são formados por partículas biológicas produzidas sinteticamente, nas quais o plasmídeo de DNA contendo o transgene terapêutico é encapsulado ou ligado a um composto químico e liberado no alvo durante a entrega. Além de DNA, esses vetores também são capazes de carregar compostos sintéticos, como fragmentos de RNA. Os plasmídeos são fragmentos de DNA circular que se encontram independentemente nas bactérias e podem ser transferidos de uma bactéria para outra. A incorporação de segmentos de DNA heterólogo no plasmídeo vetorial possibilita a expressão e tradução da proteína de interesse nas células-alvo. Entre os vetores não virais, existem três tipos: lipoplexo, poliplexo e lipopoliplexo. De forma sucinta, o lipoplexo, como o nome sugere, é à base

de lipídeos ou biodegradável, onde o DNA plasmídeo é coberto na maioria dos casos por um lipídeo catiônico que facilita a endocitose pela célula-alvo pela sua maior estabilidade através de sua força eletrostática e fixação aos proteoglicanos da membrana plasmática. O políplexo é um complexo nanométrico formado por um polímero catiônico e ácidos nucleicos, onde o complexo protege o ácido nucleico da degradação e são eficazes para adentrar nas células-alvo. E ainda existe o lipopolíplexos que unem as boas propriedades do lipo e políplexos, se tornando mais estáveis e eficientes na transfecção (OLIVEIRA et al. 2018).

Atualmente, os meios virais são amplamente utilizados na terapia gênica devido à sua alta eficiência em introduzir material genético nas células e no genoma do hospedeiro (Transfecção). Para serem utilizados, os vírus devem passar por procedimentos de inativação de sua patogenicidade, virulência e replicação, que envolvem a deleção e substituição desses genes pelo gene terapêutico de interesse. As famílias de retrovírus, adenovírus, vírus adeno-associados e herpes vírus simples são os grupos virais mais utilizados, sendo que o adenovírus e retrovírus representam cerca de 50% dos vetores atualmente empregados na terapia gênica (DE PAIVA, 2017).

Os retrovírus são vírus envelopados que consistem em um genoma de RNA de fita simples de polaridade positiva, com cerca de 7 a 11 kb (kilobases). Depois de entrar na célula hospedeira, o genoma de RNA é transcrito em uma fita dupla de DNA, que é integrada no genoma celular. Todos os genomas retrovirais têm dois terminais longos de repetição (LTR) nas extremidades 5' e 3', que flanqueiam os genes gag, pol e env. Esses genes codificam proteínas, transcriptases, integrases e proteases. Um retrovírus que tem sido amplamente estudado e utilizado para a construção de retrovetores é o lentivírus. Esses vírus possuem um genoma complexo e, além dos genes gag, pol e env, também codificam dois genes regulatórios, tat e rev, essenciais para a expressão do genoma, além de um conjunto de genes acessórios. Em comparação com outros retrovírus, os lentivírus apresentam um perfil de segurança melhor em relação à ativação de proto-oncogenes. Estudos têm mostrado que os vetores lentivirais têm menor tendência a se integrarem ao genoma do hospedeiro em locais que podem potencialmente causar câncer (OLIVEIRA et al., 2018).

A técnica de terapia gênica foi descoberta e, desde então, vários estudos têm sido realizados para desenvolver e utilizar essa técnica clinicamente relacionada à anemia falciforme. Essas pesquisas têm sido direcionadas para a busca de expressão

e regulação dos genes do grupamento β -globina. Apesar dos esforços realizados até o momento, ainda é necessário progredir no desenvolvimento de estratégias eficientes para a transferência e expressão do gene herdado (FERREIRA; GOUVÊA, 2018).

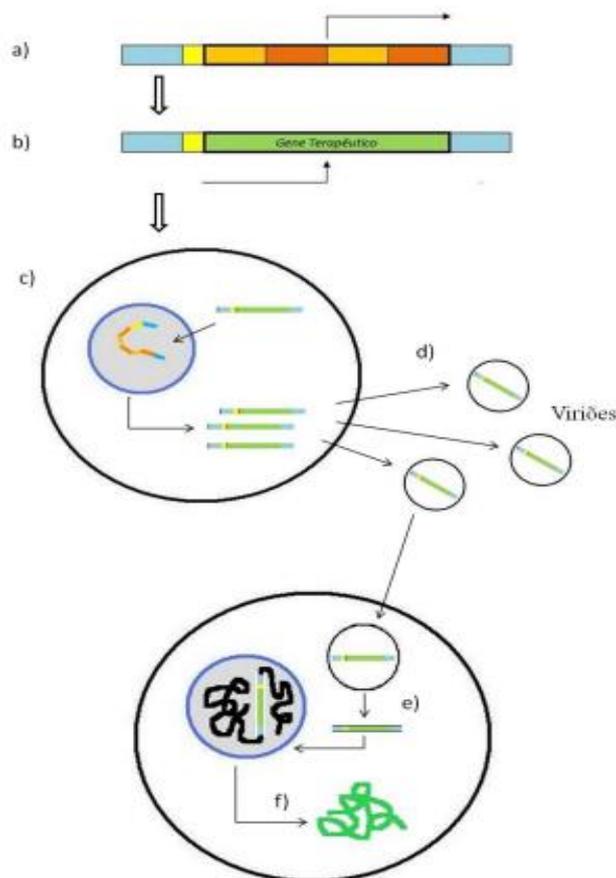
Conforme Emiliano et al. (2021), ensaios clínicos estão em andamento e têm demonstrado o uso de lentivírus como transportador do gene β -globina humano viável ou γ -globina para inserção nas células-tronco hematopoiéticas, sem a necessidade de terapia celular. É importante ressaltar que o gene β -globina utilizado possui mutação que confere características que envolve a ligação ao O₂ e inibição da polimerização da Hb S. Outra opção em pesquisa é o uso de genes híbridos β/γ ou apenas γ para prevenir a polimerização da Hb S através da Hb F. No entanto, essa técnica requer quimioterapia ablativa da medula óssea e avanços na transferência e expressão a longo prazo do gene inserido, além de riscos de variações maléficas. É válido destacar que, quando a técnica de edição de genes for corretamente ajustada, poderá oferecer alto potencial para a edição de células do cordão umbilical autólogo dos pacientes com AF, permitindo a cura após o nascimento. No entanto, a terapia gênica *in útero* ainda precisa de mais estudos e testes pré-clínicos para garantir a segurança desse procedimento, pois possui diversos riscos, como ocorrer modificações em alvos diferentes do planejado, que podem causar danos irreparáveis.

Ainda de acordo com Emiliano et al. (2021) é possível corrigir a sequência beta da globina. Com base nessa técnica, regiões com alterações mutagênicas são substituídas pela sequência correta, por meio de um conjunto de procedimentos. Esses procedimentos envolvem a atuação da nuclease em uma das sequências específicas do DNA, para alterá-la, seguida de síntese. No entanto, ao abordarmos a correção da sequência da mutação da AF (A > T, dando em Glu > Val), que ocorre em alelos idênticos e predominantes (SS), é necessário corrigir apenas um dos alelos. Dessa forma, a condição se transformaria em traço falciforme, evitando a expressão dessa patologia.

Sabe-se que um vírus incompleto (defectivo) é uma maneira segura de replicação em uma administração *in vivo*. Contudo, para que aconteça o efeito terapêutico desejado, se faz necessário uma grande produção viral. Uma vez que os genes de reprodução foram deletados, o vetor viral não tem mais a capacidade de se replicar nas células-alvo. Dessa forma, foi necessário a criação de uma linhagem especial de células, denominadas linhagens celulares de empacotamento (PCLs) que permite a restauração dos genes excluídos e produção dos vetores terapêuticos

recombinantes que irá carregar posteriormente o gene de interesse (figura 5). Uma PCL é capaz de produzir partículas lentivirais infecciosas a partir da introdução de plasmídeos de transferência, empacotamento e envelope em suas células. Existem vários métodos para inserir os plasmídeos, tais como transfecção e eletroporação. Em alguns casos, a linhagem celular é adaptada para maximizar a eficiência do empacotamento de um sistema de vetor lentiviral em lentivirais particulados (PAULINO, 2013) (SCHARENBERG; BEITZ, 2021).

Figura 5: Propagação de genes em terapia gênica.



Legenda: (a) Remoção dos genes patogênicos do vírus. (b) Adição do o gene terapêutico. (c) Após isto, os vetores são inseridos nas PCLs, que complementam o vetor com os genes necessários à replicação. (d) Os vetores são então libertados das PCLs sob a forma de viriões que serão veiculados para as células-alvo. (e) No caso de ser veiculado um viriã com RNA, este sofre transcrição reversa para DNA e integra-se no núcleo da célula, (f) expressando o produto terapêutico.

Fonte: PAULINO (2013).

No caso da anemia falciforme (HbS), a técnica ex vivo é a mais recomendada, uma vez que seu objetivo é o transplante de células hematopoiéticas. Essas células desempenham a função de originar todas as células sanguíneas e têm a capacidade de se dividir várias vezes, originada em auto-renovação ou diferenciação em um tipo específico de célula. No entanto, é crucial que o gene terapêutico seja integrado de maneira estável ao genoma do hospedeiro para que esteja presente em todas as células descendentes. Em síntese, a anemia falciforme faz parte do grupo de hemoglobinopatias que requerem transdução mais abrangente para alcançar as células-tronco hematopoéticas (HSCs) com efeito terapêutico (EMILIANO et al., 2021).

Há ensaios clínicos promissores abertos em fase de testes para o tratamento da Anemia Falciforme que envolvem o gene β -globina. Um dos exemplos se mostra no quadro abaixo (quadro 1).

Quadro 1: Ensaio clínico aberto de terapia gênica para a Anemia Falciforme.

Identificador ClinicalTrials.gov	Título oficial	Gene Terapêutico	Elegibilidade de idade / fase	Status	Patrocinador
NCT02193191	Ensaio de segurança e eficácia de escalonamento de Plerixafor para mobilização de células progenitoras hematopoéticas CD34 + e avaliação da transferência do gene da globina em pacientes com doença falciforme	β -globina	18-65 / Fase I	Recrutamento	Memoria I Sloan Kettering Cancer Center

Legenda: Quadro informativo/descriptivo a respeito de um ensaio clínico aberto de terapia gênica para o tratamento da AF.

Fonte: Do autor (2023).

OBJETIVOS

- **OBJETIVO GERAL**

Tem-se como objetivo geral da presente pesquisa verificar a eficácia da terapia gênica no tratamento da anemia falciforme.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Realizar pesquisas bibliográficas em bases de dados científicas, a respeito do tema “Terapia Gênica no Tratamento da Anemia Falciforme”, onde será abordado:

- 1) O caráter genético da Anemia Falciforme como foco deste estudo;
- 2) Sua fisiopatologia;
- 3) Epidemiologia;
- 4) Sintomatologias e
- 5) Possíveis tratamentos.

Junto a isto, será relatado e descrito de forma sucinta os tratamentos alternativos, já que o presente estudo se objetiva em trazer informações atualizadas sobre uma forma alternativa e eficaz de terapia, a genética.

METODOLOGIA

Durante a elaboração desta revisão bibliográfica de natureza qualitativa e descritiva, foram escolhidos estudos das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Pubmed, Google Acadêmico, sites governamentais, utilizando os seguintes descritores em português e inglês: anemia falciforme (sickle cell anemy); terapia genética (gene therapy); tratamento (treatment). Os critérios de inclusão foram: publicações no período de 2017 a 2023, artigos publicados na íntegra e que abordavam o tema em questão. Os resultados foram descritos em categorias temáticas que incluem: definição, fisiopatologia, hemoglobinopatia, mutação gênica, técnicas *in vivo* e *ex vivo*, vetores virais, tratamentos convencionais, tratamento com base na terapia genética disponível e suas vantagens. Desta forma, foram encontrados na base de dados científicos 10 publicações que alcançaram os critérios de inclusão da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No quadro abaixo se encontram os artigos e sua breve descrição.

Quadro 2: Descrição dos artigos selecionados para a pesquisa.

Autores (sobrenome, ano)	Título	Metodologia	Objetivos	Resultados e Discussão	Conclusão
DEMIRCI, S.; UCHIDA, N.; TISDALE, J. F., 2018.	Gene therapy for sickle cell disease: An update.	Revisão da literatura.	Apresentar atualizações sobre as tecnologias de transferência e edição de genes.	Resultados positivos obtidos de ensaios clínicos com HSCs autólogas geneticamente modificadas levaram a um otimismo na busca pela cura definitiva da doença. Ensaio de adição de genes já mostraram que a expressão de alto nível de β -globina antifalciforme pode reverter as complicações da doença.	Com as melhorias no processamento celular, vetores virais e métodos de transdução, prevemos a validação desses resultados encorajadores no curto prazo, permitindo uma aplicação mais ampla de estratégias potencialmente curativas para pacientes com AF.
DE ALCÂNTARA, P. G. A.; BENITHÁH, I. da S.; DOS SANTOS, R. T., 2021.	O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme.	Revisão da literatura.	Compreender o papel do biómedico no que tange o diagnóstico e ao aconselhamento sobre a anemia falciforme.	Ainda não há cura para a anemia falciforme e as terapias genéticas são limitadas. Isso orienta os esforços na prevenção da doença falciforme, ou seja, na detecção das pessoas com traço falciforme e na orientação para o aconselhamento genético. No	o Biomédico atuará como um profissional que atuará nas áreas de ciência e saúde, prestando informações, cuidados aos pacientes e respondendo às dúvidas mais comuns sobre a anemia falciforme, mostrando que um profissional não atuará apenas para realizar exames

				<p>Brasil, a principal fonte de diagnóstico e captação de pacientes com doença falciforme são os centros de referência, os hospitais do sangue, que também oferecem sessões de aconselhamento genético.</p>	<p>e testes laboratoriais, mas precisará instruir os indivíduos sobre alterações genéticas e sintomas.</p>
<p>DE PAIVA, J. C. C., 2017.</p>	<p>Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças.</p>	<p>Revisão da literatura.</p>	<p>Descrever o que é a terapia gênica assim como sua aplicação usando como exemplo as doenças Câncer e infecção por HIV.</p>	<p>Um dos principais desafios é o sistema de entrega dos genes, que precisa evitar as reações imunológicas do paciente, proteger o gene contra danos e garantir uma entrada e ligação adaptada. Além disso, surgem problemas relacionados à produção de vetores e outras técnicas de manipulação do material genético. O maior receio ao utilizar a terapia gênica reside no material genético que será introduzido na célula, pois há o risco de ser inserido em locais incorretos ou inadequados no genoma, acarretando</p>	<p>Os desafios ainda são muitos e diversas barreiras ainda precisam ser vencidas, mas, a terapia gênica se apresenta como uma esperança de tratamento para diversas doenças sem cura e, assim, os avanços nas pesquisas e tecnologias se fazem de extrema ajuda e necessidade para a aplicação dessa metodologia. É de se esperar que fique cada vez mais próximo o dia no qual a terapia gênica será um dos tratamentos disponíveis para a população.</p>

				diversas consequências, como o crescimento tumoral. Além disso, há a possibilidade de causar novas mutações malignas, bem como o gene não ser expresso corretamente ou ser inativado.	
EMILIANO, B. R. B. et al., 2021.	Perspectivas da terapia gênica no tratamento da anemia falciforme.	Revisão da literatura.	Realizar uma revisão bibliográfica a respeito das perspectivas da terapia gênica no tratamento da anemia falciforme.	Abordagens que empregam com sucesso a adição ou correção do gene da globina, ou indução de HbF, asseguram a produção de eritrócitos com meia-vida mais longa do que os eritrócitos SCD. Portanto, correção de apenas um subconjunto de HSCs provavelmente teria um grande benefício terapêutico, dado a vantagem de eritrócito seletivo. De fato, a experiência clínica em receptores de transplante alogênico com quimerismo misto sugere que sequelas de SCD não são observadas acima de um limite de 20% de HSCs normais,	Apesar da AF ser uma doença que gera impactos e sintomas consideráveis nos pacientes que a detém, pela situação atual dos avanços científicos e do Estado, percebe-se que essa doença não impulsionou o suficiente as organizações médicas governamentais para que contribuam e tomem medidas administrativas a fim de incentivar pesquisadores e estudiosos sobre a anemia falciforme.

				uma observação consistente com modelagem matemática.	
FERREIRA, F. GOUVÊA, C. M. C. P., 2018.	Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme.	Revisão Médica de Minas Gerais	Apresentar a definição, técnicas utilizadas, suas perspectivas e viabilidade do tratamento de patologia genéticas.	Há mais de 30 anos, a terapia gênica tem sido objeto de estudos, e atualmente estão sendo realizados alguns estudos clínicos. Surgem novas abordagens moleculares promissoras, tais como a edição do genoma, a utilização de RNA terapêutica e terapia genética para induzir a síntese de hemoglobina fetal, que podem representar possibilidades concretas para a cura de doenças.	A anemia falciforme, uma patologia genética com efeitos fisiopatológicos não completamente compreendidos, é tratada atualmente com hidroxiureia, que não é curativa e pode ser tóxica. O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única opção curativa, mas sua aplicação é limitada pela eliminação de doadores e riscos de rejeição. A pesquisa sobre o mecanismo molecular da doença impulsionada terapias celulares e moleculares, como a terapia gênica, com estudos clínicos em andamento. No entanto, desafios como o custo elevado e a segurança da técnica precisam ser superados. A edição genética, o uso de RNA terapêutico e outras manipulações genéticas são tratamentos

					promissores para o curativo da anemia falciforme.
MACHADO, A. et al., 2018.	Anemia Falciforme: aspectos clínicos e epidemiológicos.	Revisão da literatura.	Buscar na literatura atual um maior esclarecimento a respeito do assunto, tendo em vista um aprofundamento teórico.	O aconselhamento genético é uma importante ferramenta no campo das doenças hereditárias, pois trata de aspectos educacionais e reprodutivos, que são indispensáveis para o bem-estar de pacientes portadores de Anemia Falciforme.	O presente trabalho enfatiza as manifestações clínicas dos indivíduos portadores de anemia falciforme, a importância do diagnóstico e a necessidade do aconselhamento genético, na tentativa de diminuir os casos de óbitos e aumentar a expectativa de vida dos portadores.
OLIVEIRA, B. de A. et al., 2018.	Vetores virais para uso em terapia gênica.	Revisão da literatura.	Explorar os aspectos mais relevantes do uso de vetores virais na terapia gênica.	O elemento essencial para a terapia gênica são os vetores, veículos de entrega do material gênico, que são divididos, quanto à forma de construção, em virais e não virais. Até o presente momento, os vetores virais são considerados mais eficientes e frequentemente utilizados nas pesquisas e ensaios clínicos, por isso foram o objeto de estudo deste trabalho.	Os vetores virais são eficazes para entregar o agente terapêutico, todavia apresentam risco de infecção e de estimular respostas imunes e oncogênicas. É importante aumentar os esforços nas pesquisas que visem o desenvolvimento de novas metodologias, assim como aprimorar o padrão de eficiência e segurança dos vetores virais já existentes.

<p>PAULINO, J. F. L., 2013.</p>	<p>Veículos e vetores em terapia gênica.</p>	<p>Revisão da literatura.</p>	<p>Explicar os tipos de vetores e veículos da terapia gênica.</p>	<p>De facto, algumas barreiras ainda necessitam ser transpostas para que sejam alcançados os resultados pretendidos. Muitos esforços no campo da pesquisa básica ainda são necessários para que a terapia gênica possa realmente proporcionar uma melhoria significativa na saúde dos pacientes, sem quaisquer riscos, e representar uma prática rotineira bem-sucedida no futuro.</p>	<p>Os métodos disponíveis nem sempre são eficientes para direcionar células específicas. No entanto, o desenvolvimento de sistemas vetoriais híbridos, combinando vetores virais e não-virais, pode melhorar a eficiência de transferência e manutenção da expressão do gene desejado a longo prazo. Ainda assim, existem desafios a serem enfrentados, como a baixa expressão do gene e a falta de mecanismos precisos de regulação nas células-alvo, o que dificulta o avanço da terapia gênica como ferramenta terapêutica entre outros.</p>
<p>SALES, C. M. P.; SOLIANI, F. C. B. G.; SANCHES, A. C. S., 2022.</p>	<p>Farmacoterapia da atrofia muscular espinhal.</p>	<p>Revisão da literatura.</p>	<p>Realizar uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos específicos empregados no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), uma doença genética neurodegenerativa caracterizada por fraqueza nos</p>	<p>Felizmente os avanços nos estudos de tecnologia de medicamentos em desenvolvimento para AME estão crescendo e existem diversos alvos de tratamento possíveis, como substituição ou</p>	<p>É indispensável que os pacientes com AME iniciem a terapia farmacológica o mais rápido possível; isso porque, quando os níveis da proteína SMN são insuficientes ocorre a perda significativa de</p>

			membros e atrofia muscular.	correção do gene SMN1 defeituoso, modulação do “gene de backup” SMN2 de baixo funcionamento, proteção muscular para prevenir ou restaurar a perda de função muscular na AME, neuroproteção dos neurônios motores afetados pela perda da proteína SMN, abordagens mais recentes que identificam sistemas e caminhos adicionais afetados pela AME3.	neurônios motores. A perspectiva de futuro para esses pacientes é com o início precoce da terapia independente do fármaco escolhido, sendo a única maneira de evitar a degeneração dos neurônios, amenizando os sintomas ou até mesmo inibindo a progressão da doença. Logo, o diagnóstico tardio e o alto custo da medicação são empecilhos para o tratamento desta patologia.
SCHARENBERG, A.; BEITZ, L., 2021.	Vetores virais e linhagens celulares de empacotamento.	Pedido de Patente Provisório.	Divulgar descobertas sobre vetores virais, linhagens de celulares de empacotamento e métodos de uso relacionados e, em particular, para a expansão de populações de células imunes in vivo para o tratamento de uma condição de doença.	Os presentes inventores perceberam que, como alternativa ao ACT, a transdução in vivo de TILs, ou outras células imunes, poderia potencializar a expansão de células in vivo em vez de ex vivo. Além disso, os presentes inventores perceberam que a transdução in vivo de TILs, ou outras células imunes, permitiria o tratamento de câncer ou outras	Vetores lentivirais e linhagens de células de empacotamento projetadas para expressar receptores de ativação de células T/células NK (bem como opcionalmente outras proteínas efetoras) são úteis para a expansão in vivo de células T.

				condições de doença sem os procedimentos caros, demorados e arriscados exigidos pelo ACT.	
--	--	--	--	---	--

Legenda: Quadro informativo/descritivo a respeito de todos os artigos selecionados para esta pesquisa, a fim de informar brevemente o leitor das ideias principais de cada um.

Fonte: Do autor (2023).

Os veículos de transporte de genes ou vetores mais utilizados, estudados e eficazes até o momento são os vetores virais. Dentre eles, são mais empregados os lentivirais, que transferem material geneticamente modificado para células hematopoiéticas ou células-tronco, e os vetores adeno-associados, que são infundidos diretamente em células pós-mitóticas do paciente. Um bom exemplo da utilização dos vírus adeno-associados é o próprio medicamento popularmente conhecido como Zolgensma®, no qual, esse vetor viral "infecta" as células com um novo DNA que melhora os níveis da proteína deficiente no corpo.

Um tratamento eficaz em crianças e adultos para a AF é com o uso da Hidroxiureia que induz a produção da hemoglobina fetal. Sabe-se que o medicamento se enquadra nos quesitos de alto custo, facilitando sua aquisição. Entretanto a autora diz que estudos feitos *in vitro* com animais mostram que o tratamento não seria adequado para regiões endêmicas da Malária, já que aumentariam a adesão do parasita ao endotélio, além de elevar os níveis do fator de necrose tumoral α 12 o que agravaria ainda mais o quadro de Malária. É evidenciado a necessidade de enfrentar os desafios de reembolso e acesso às terapias genéticas, considerando o alto custo envolvido, a disponibilidade limitada em certas áreas e a segurança da técnica. Sugere-se a adoção de novas estruturas de pagamento e o desenvolvimento de soluções para expandir o acesso em regiões com recursos escassos.

A principal vantagem do uso da terapia gênica é não precisar de uma pessoa compatível para o tratamento, assim como no caso do transplante de células-tronco hematopoiéticas, que dispõe de tal condição, já que a ideia principal desta terapia é utilizar células da própria pessoa, modificar geneticamente *ex vivo* e reintroduzir a

célula com o gene terapêutico no paciente. Entretanto, este tratamento ainda apresenta alguns pontos a serem mais estudados, como os riscos de infecção e de estimular respostas imunes e oncogênicas, por isso se faz necessário mais estudos visando o desenvolvimento de novas metodologias, assim como aprimorar o padrão de eficiência e segurança dos vetores virais já existentes.

CONCLUSÃO

Com a presente pesquisa foi possível concluir que a terapia gênica é um assunto em alta no cenário mundial atual se mostrando cada vez mais eficaz no tratamento de portadores da Anemia Falciforme através da expressão de genes modificados. Todavia, este método ainda enfrenta um caminho estreito até se tornar um tratamento comum e altamente eficiente para todas as pessoas devido a necessidade de aprimoramento das técnicas mencionadas, garantir uma maior segurança do tratamento para o paciente, visando protegê-lo de uma possível infecção e respostas imunes oncogênicas, e também garantir a expressão do gene terapêutico por mais tempo de uma maneira precisamente controlada na célula-alvo. Para uma maior consistência do atual trabalho, seria preciso mais pesquisas e evidências científicas sobre o tema junto a um maior levantamento de dados científicos, bem como artigos, livros, revistas e outros, objetivando responder as questões adversas anteriormente mencionadas. Para manter a consistência e o progresso do campo, é fundamental um maior incentivo aos pesquisadores por parte do Estado e do país. Medidas como aumento no financiamento de pesquisas, concessão de bolsas de estudo e reconhecimento dos pesquisadores científicos devem ser experimentados. Além disso, é necessário investir na divulgação ampla dessas descobertas, por meio de mídias de comunicação, a fim de aumentar a conscientização sobre os avanços e benefícios da terapia gênica.

Em suma, a terapia gênica apresenta-se como uma esperança real para os portadores de Anemia Falciforme. No entanto, é possível aprimorar as técnicas, ampliar as pesquisas científicas, fortalecer o apoio estatal e promover a divulgação dos resultados. Só assim será possível acelerar o desenvolvimento dessa abordagem terapêutica e fornecer as melhores soluções para aqueles que sofrem com essa condição.

REFERÊNCIAS

DEMIRCI, S.; UCHIDA, N.; TISDALE, J. F. Gene therapy for sickle cell disease: An update. **Cytotherapy**. v. 20, ed. 7, p. 899-910, 2018. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.04.003. PMID: 29859773; PMCID: PMC6123269. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123269/. Acesso em 13 abr. 2023.

DE ALCÂNTARA, P. G. A.; BENITHÁH, I. da S.; DOS SANTOS, R. T. O papel da biomedicina no diagnóstico e aconselhamento genético nos casos de anemia falciforme. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, [S. l.], v. 7, n. 6, pág. 56590–56605, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n6-188. Disponível em: ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/31036. Acesso em: 26 mar. 2023.

DE PAIVA, J. C. C. **Terapia gênica e suas aplicações no tratamento de doenças**. TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário de Brasília. Brasília, p. 26, 2017. Disponível em: repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/11662. Acesso em: 09 abr. 2023.

DE SANTIS, G. C. **Anemia**: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 52, n. 3, p. 239-251, 2019. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v52i3p239-251. Disponível em: www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/156726. Acesso em: 27 mar. 2023.

EMILIANO, B. R. B. et al. **Perspectivas da terapia gênica no tratamento da anemia falciforme**. TCC (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário Una Betim. Minas Gerais, p. 39. 2021. Disponível em: repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/20303. Acesso em: 27 mar. 2023.

FERREIRA, F. GOUVÊA, C. M. C. P. Recentes avanços no tratamento da anemia falciforme. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 28, e. 1984, p. 1-6, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20180006>. Disponível em: pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-969646. Acesso em: 09 abr. 2023.

INDAGAÇÃO. **Prova FASA (vestibular de medicina)**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.indagacao.com.br/2018/10/prova-fasa-2018-vestibular-medicina-com-gabarito.html>. Acesso em: 13 abr. 2023.

MACHADO, A. et al. **Anemia Falciforme**: aspectos clínicos e epidemiológicos. XXIII Seminário Interinstitucional de Ensino, Pesquisa e Extensão. XXI Mostra de Iniciação Científica, v. 21, p. 11, 2018. Disponível em: home.unicruz.edu.br/seminario/anais/anais-2018/XXIII%20SEMINARIO%20INTERINSTITUCIONAL/index.php. Acesso em: 27 mar. 2023.

OLIVEIRA, B. de A. et al. Vetores virais para uso em terapia gênica. **Revista Pan-**

Amazônica de Saúde, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 10, 2018. DOI: 10.5123/S2176-62232018000200008. Disponível em: ojs.iec.gov.br/index.php/rpas/article/view/343. Acesso em: 09 abr. 2023.

PAULINO, J. F. L. **Veículos e vetores em terapia gênica**. Mestrado (Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. Almada, Portugal, p. 1-79, 2013. Disponível em: comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/14150/1/Paulino%2C%20Jo%C3%A3o%20Filipe%20Lameir%C3%A3o.pdf. Acesso em 13 abr. 2023.

VILELA, S. Hemograma completo, um resultado de exame de sangue com muitas informações. **Plugbr.net**. Disponível em: <https://www.plugbr.net/hemograma-completo-um-resultado-de-exame-de-sangue-com-muitas-informacoes/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

SALES, C. M. P.; SOLIANI, F. C. B. G.; SANCHES, A. C. S. Farmacoterapia da atrofia muscular espinhal. **Journal of the Health Sciences Institute**, v. 40, n. 2, p. 119-26, 2022. Disponível em: repositorio.unip.br/wp-content/uploads/tainacan-items/34088/91441/09V40_n2_2022_p119a126.pdf. Acesso em: 10 mai. 2023.

SCHARENBERG, A.; BEITZ, L. **Vetores virais e linhagens celulares de empacotamento**. Depositante: UMOJA BIOPHARMA, INC. BR n. 112020020887-6 A2. Depósito: 11 abr. 2019. Concessão: 06 abr. 2021. Disponível em: patentimages.storage.googleapis.com/cb/52/be/a924b615b410d8/BR112020020887A2.pdf. Acesso em 13 abr. 2023.