

Cura para os doentes alfa? Novas terapêuticas para a Deficiência de alfa-1 antitripsina

Autor do comentário: Dra. Maria Sucena. MD, Pneumlogista- ULS Santo António (Porto).

Reem Alluhibi, Aileen Marshall, David A Lomas, John R Hurst.

Eur Respir J. 2025 Sep 25;66(3):2501101. doi: 10.1183/13993003.01101-2025. Print 2025 Sep.

Atualmente, a única terapêutica farmacológica específica para o tratamento da deficiência de alfa-1 antitripsina (DAAT) é a terapia de reposição, que apresenta limitações e tem impulsionado o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras.

1. Terapias dirigidas à proteína

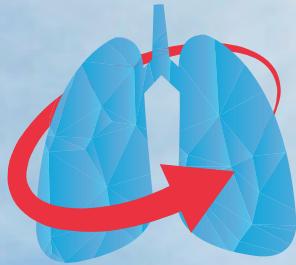
Têm como alvo a proteína Z mutada e incluem:

- Chaperones químicos (ex. ácido 4-fenilbutírico) diminuem a polimerização da proteína mutada e aumentam a secreção de AAT funcional— eficazes em modelos animais, mas sem benefício em humanos.
- Moléculas pequenas, desenvolvidas pela Farmacêutica Vertex, tendo chegado a ensaios clínicos de fase 2; foram descontinuadas por falta de eficácia clínica.
- Carbamazepina, estimula a autofagia e reduz a acumulação de polímeros de AAT no fígado, em modelos animais, mas com potenciais riscos de efeitos laterais.
- BMN349, uma molécula oral a ser testada em ensaios clínicos (fase 1), que reduz a polimerização hepática.

2. Terapias baseadas em RNA

Reducem a produção da proteína mutada ao silenciar ou corrigir a expressão do alelo Z. A estratégia principal corresponde às terapêuticas de RNA de interferência (siRNA).

- siRNA (ex.: Fazirsiran) reduz a síntese hepática de Z-AAT, diminuindo a inflamação e a fibrose hepática.
- Antisense oligonucleotídeos (ASO) são moléculas RNA-like de cadeia única, que se ligam ao mRNA e induzem a sua degradação ou previnem a translação.
- Edição de RNA (ex: WVE-006 e KRRO-110), uma abordagem emergente que poderá ter impacto na doença hepática e pulmonar, corrige o mRNA mutado para restaurar a produção da AAT normal.



3. Terapias de edição DNA

Corrigem permanentemente a mutação no gene SERPINA1 e restauram a normal produção de AAT, permitindo o tratamento da doença hepática e pulmonar:

- Terapia génica com vetores víricos (ex: AAV, rAAV1), introduz uma cópia funcional do gene; terapêutica segura, mas com concentração sérica de AAT subterapêuticas.
- CRISPR/Cas9, método muito preciso que permite a correção de alterações génicas em locais específicos; remove material genético anómalo, introduz DNA normal, num local específico, e de uma forma precisa e eficaz corrige o DNA mutado.
- Edição de Bases, uma tecnologia de edição de precisão, representa um avanço significativo. Uma dose única EV do fármaco BEAM-302 demonstrou, em ensaios clínicos fase 1/2, produção de M-AAT funcional e redução da proteína Z, constituindo um potencial tratamento curativo de dose única, para a doença pulmonar e hepática.

A investigação na DAAT encontra-se num período particularmente promissor. Embora ainda seja necessário comprovar segurança e eficácia a longo prazo, os avanços sugerem que estamos perante tratamentos que vão permitir a cura da DAAT.