

## Visão Global da Terapia Genética nas Doenças Respiratórias, com foco na DAAT.

**Autor do comentário:** Dr. Orlando Rodrigues. MD, Genética Médica, CHUC.

Gerry McLachlan, Eric W F W Alton, A Christopher Boyd, Nora K Clarke, Jane C Davies, Deborah R Gill, Uta Griesenbach, Jack W Hickmott, Stephen C Hyde, Kamran M Miah, Claudia Juarez Molina

**Hum Gene Ther. 2022 Sep;33(17-18):893-912. doi: 10.1089/hum.2022.172.**

As doenças respiratórias são uma das principais causas de morte global, com números crescentes desde a década de 90. O entendimento limitado da sua etiologia, explica o baixo sucesso terapêutico.

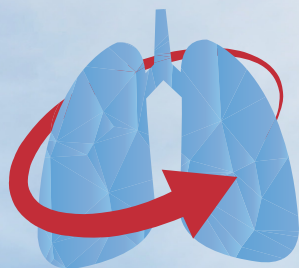
Avanços na área da Genética Molecular, permitiram identificar genes associados a doenças monogénicas, como a Fibrose Quística (FQ) e o Défice de Alfa-1 Antitripsina (DAAT). Os primeiros passos da terapia genética seguiram a descoberta das bases moleculares da FQ perfilando-a como um dos principais alvos desta abordagem. Contudo, desde essa década nenhuma das abordagens provou ser eficaz, sobretudo, pelo seu perfil de segurança.

Pelas suas características, o pulmão prometia ser um órgão de eleição para a terapia genética dada a possibilidade de administração tópica. Contudo, a complexa estrutura e fisiologia, aliadas às barreiras físicas que envolvem o pulmão, constituem barreiras e desafios importantes.

Relativamente à terapia genética, existem várias abordagens e formas de modelar e manipular o código genético. Este artigo foca-se na adição e na edição genética. Estas são duas abordagens que de forma diferente perseguem o objetivo de melhorar o arsenal terapêutico nas doenças respiratórias.

A adição genética consiste na tentativa de incorporação, no código genético das células do doente, de uma sequência de nucleótidos correspondente ao gene que não produz a devida substância originando doença. A edição genética consiste em "reparar", "inserir" ou "apagar" sequências de nucleótidos pré-existente, existindo várias técnicas que permitem estas abordagens. Desta forma as células conseguiriam produzir a substância em falta, levando ao normal funcionamento celular.

Na adição genética, utilizam-se vectores virais (associados a adenovírus, lentivírus, entre outros) ou não virais/ nanopartículas. Na edição genética, inicialmente surgiram as ZFNs (zinc finger nucleases) e TALENs (transcription activator-like effector nucleases) mas a grande inovação foi a criação da CRISPR (clustered regulatory interspaced short palindromic repeats) associada ao sistema Cas9 ou derivados.



Atualmente, existem várias abordagens em desenvolvimento para a terapia genética da DAAT. A adição genética com vetores de lentivírus e herpes vírus simplex demonstram expressão sustentada de AAT no pulmão, e a sua administração na cavidade intrapleurar mostrou resultados promissores. Por outro lado, os vetores de adenovírus não demonstraram resultados suficientemente promissores para ensaios clínicos de larga escala.

A edição genética, recorrendo à CRISPR tem mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos. Esta tecnologia consiste na correção de variantes patogénicas, assegurando cópias funcionais do gene *SERPINA1* no genoma dos doentes, existindo ensaios clínicos a decorrer.

Existem vantagens e desafios em cada uma destas tecnologias, sendo necessária investigação adicional para determinar eficácia e segurança em estudos clínicos de larga escala.

No domínio da terapia genética, a FQ é sem dúvida a patologia com mais investimento, no entanto patologias como os défices de surfactantes, a proteinose alveolar pulmonar e a fibrose idiopática pulmonar também são cobertas neste artigo, além da imunoprofilaxia mediada por vetores virais no pulmão.

Existem avanços significativos na terapia genética para doenças respiratórias onde existem alvos bem definidos. As tecnologias de adição e edição genética têm potencial, mas ainda enfrentam desafios de eficiência e segurança, particularmente no direcionamento e entrega nas células alvo. Para doenças não genéticas, os avanços na genómica e na sequenciação *single-cell* permitem um melhor entendimento das vias envolvidas em doença e com isso o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficientes. A evolução científica, irá permitir que a terapia genética seja aplicada clinicamente no contexto das doenças respiratórias.