

O USO DE VÍRUS ADENO-ASSOCIADOS NA TERAPIA GÊNICA PARA O TRATAMENTO DA HEMOFILIA A

SOUZA, Geovana da Silva¹; GODOY, Sara Mataroli²

Palavras-chave: Giroctocogene fitelparvovec; Valoctocogene roxaparvovec; Vetores virais.

INTRODUÇÃO

A hemofilia A é uma doença genética hereditária, causada por uma mutação no braço longo do cromossomo X, levando a deficiência do fator VIII de coagulação sanguínea. Por ter herança ligada ao X, a hemofilia frequente em homens. A hemofilia leva à diminuição da hemostasia, causando sangramentos espontâneos, cuja gravidade varia de acordo com a atividade residual do fator de coagulação VIII presente no sangue (Doncel et al., 2023). Os hemofílicos apresentam falhas na formação de trombina e coágulos de fibrina, levando a episódios de sangramento que comumente afetam as articulações. Como resultado, a hemofilia causa dor crônica, deformidade articular, mobilidade reduzida e aumento da mortalidade (Pipe; Yaacovi; Segurado, 2021).

Nesse cenário, a terapia gênica emerge como uma esperança promissora para o tratamento e, potencialmente, a cura de doenças genéticas. Essa abordagem visa corrigir a função de genes mutados, embora a maioria dos métodos disponíveis ainda esteja em fase experimental. A terapia gênica tem sido desenvolvida principalmente para doenças recessivas, como fibrose cística, hemofilia, distrofia muscular e anemia falciforme, além de ser explorada para o tratamento de câncer e infecções virais, como a AIDS. Para substituir o gene mutado por um gene funcional, a terapia gênica utiliza vetores, que transportam o DNA às células. Esses vetores podem ser classificados em dois grandes grupos: virais e não virais (Gonçalves; Paiva, 2017).

¹ Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. gs669980@gmail.com

² Professora Doutora do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. godoy.sm@hotmail.com

X Congresso Multidisciplinar/ XVIII Fórum Científico/ IV Simpósio Internacional da FAP/ 2024 - Apucarana, PR

Os vetores não virais apresentam menor citotoxicidade, imunogenicidade e risco de mutagênese. No entanto, eles possuem limitações significativas, como baixa eficiência na transferência de genes, falta de especificidade e dificuldades em manter a expressão genética por longos períodos. Entre os materiais mais comumente usados como vetores não virais estão os polímeros biodegradáveis e não biodegradáveis, lipídios, surfactantes Gemini, lipídios auxiliares, peptídeos e materiais inorgânicos à base de sílica (Zu; Gao, 2021).

Os vetores virais, por sua vez, consistem em vírus que transportam DNA e RNA até as células-alvo, sendo classificados em retrovírus, adenovírus e vírus adeno-associados (Bulcha; et al., 2021). Os vetores de retrovírus são compostos por RNA de fita simples e têm a capacidade de gerar cópias de DNA de fita dupla a partir do genoma de RNA, que se integra ao genoma do hospedeiro, promovendo a expressão transgênica a longo prazo. Já os vetores de adenovírus, amplamente utilizados, possuem um genoma de DNA de fita dupla, e sua expressão transgênica pode durar até um ano. Os vetores de vírus adeno-associados, feitos de DNA de fita simples, são capazes de transduzir tanto células em divisão quanto células não-divisoras, permitindo a expressão prolongada de transgenes. Estes vetores têm grande potencial no tratamento de doenças genéticas (Lundstrom, 2023).

OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo evidenciar e descrever os métodos de terapia gênica baseados em vírus adeno-associados para o tratamento de hemofilia A.

MÉTODO

A pesquisa foi feita a partir de uma revisão bibliográfica, utilizando as bases de dados do Google Acadêmico e PubMed. Foram utilizados os descritores “Gene therapy”, “Hemophilia A”, “Viral and Non-Viral Vectors”. Três artigos relatando testes clínicos em pacientes hemofílicos que receberam terapia gênica baseada em vírus adeno-associados foram utilizados na construção do presente estudo.

DESENVOLVIMENTO

O uso dos vetores de vírus adeno-associados na terapia gênica da hemofilia A, apresenta muitos desafios, devido ao grande tamanho da sequência de DNA codificadora do fator VIII e à ineficiência de sua expressão. Para tentar contornar essas dificuldades Rangarajan e colaboradores (2017) desenvolveram o AAV5-hFVIII-SQ (valoctocogene roxaparvovec), um vetor de sorotipo 5 do AAV, contendo o gene codificador do fator VIII funcional, para tratamento de hemofilia tipo A. Neste estudo, seis dos sete pacientes que receberam a terapia apresentaram normalização dos níveis de atividade do fator VIII.

Em 2022, Ozelo e colaboradores realizaram um ensaio clínico de fase 3 para avaliar a eficácia e segurança do valoctocogene roxaparvovec (AAV5-hFVIII-SQ) em homens com hemofilia A grave, definida por níveis de fator VIII iguais ou inferiores a 1 UI/dL. No total, 134 participantes receberam uma infusão intravenosa periférica de 6×10^{13} genomas de vetor por quilograma de peso corporal e completaram mais de 51 semanas de acompanhamento. O nível médio de atividade do fator VIII entre as semanas 49 e 52 aumentou em 41,9 UI/dL, reduzindo significativamente os sangramentos. Entretanto, todos os participantes relataram pelo menos um evento adverso, como hipersensibilidade sistêmica, acne, insônia, ganho de peso, diarreia e gastroenterite.

Eventos adversos mais graves, como elevações consideráveis nos níveis da enzima alanina aminotransferase (ALT), um marcador de lesão hepática, ocorreram em 115 dos 134 participantes, os quais foram tratados com glicocorticoides. Como efeito colateral do tratamento com glicocorticóides, os pacientes relataram mais comumente eventos como acne, insônia, síndrome de Cushing e aumento de peso. Ainda que eventos adversos tenham ocorrido, todos foram resolvidos, nenhuma desistência do teste ou óbito foi registrado. Além disso, nenhum paciente desenvolveu inibidores do fator VIII, evidenciando que o tratamento com valoctocogene roxaparvovec promoveu a produção endógena de fator VIII e reduziu significativamente tanto o sangramento quanto o uso de concentrado de fator VIII, uma profilaxia tradicional utilizada no tratamento de hemofilia A (Ozelo, et al, 2022).

Outro método de terapia gênica baseado em vírus adeno-associados foi desenvolvido por Leavitt e colaboradores (2024). Os autores relatam os resultados de dois anos de testes clínicos realizados com giroctocogene fitelparvovec, um vetor de vírus adeno-associados de sorotipo 6 do AAV, carregado com a sequência de codificação para o gene do fator VIII humano. Na dose mais alta, o nível médio do fator VIII circulante em um ano foi de 42,6%, caindo para 25,4% no tempo de dois anos. Todos os pacientes no nível de dose mais alto tiveram respostas clínicas significativas, com uma baixa taxa de eventos de sangramento. Este tratamento mostrou eficácia e segurança comparáveis a outros produtos de terapia gênica de AAV, utilizando um sorotipo inédito em estudos anteriores, o que pode ampliar a elegibilidade para terapia gênica em pacientes com hemofilia A. Os autores concluíram que a relação risco-benefício do giroctocogene fitelparvovec foi favorável, o que culminou com a continuidade das investigações de fase 3, que se encontram em andamento.

CONCLUSÃO

A hemofilia A é uma doença genética de herança recessiva ligada ao X, que resulta na deficiência do fator VIII de coagulação, afetando principalmente homens. Essa condição leva à diminuição da hemostasia, causando sangramentos espontâneos e problemas articulares, como dor e deformidades. Nesse cenário, a terapia gênica, baseada nos vetores de vírus adeno-associados têm se mostrado uma alternativa promissora para o tratamento da hemofilia A. Os avanços proporcionados pelo valoctocogene roxaparvovec e pelo giroctocogene fitelparvovec destacam o potencial desses vetores para normalizar os níveis do fator VIII, reduzir os episódios de sangramento e, ao mesmo tempo, garantir uma boa segurança no tratamento. Embora eventos adversos tenham sido observados, todos foram manejáveis, evidenciando a viabilidade dos métodos. A continuidade das investigações para esses vetores reforça a esperança de que a terapia gênica possa se tornar uma opção eficaz e segura para pacientes com hemofilia A, ampliando as possibilidades de tratamento e melhorando a qualidade de vida desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

BULCHA, J. T. et al. Viral Vector platforms within the gene therapy landscape. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 6, p. 1-24, 2021.

DONCEL, S. S. Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. **Hematology Reports**, v. 15, p. 130-150, 2023.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. M. A. Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas. **Einstein**, v. 15, p. 369-375, 2017.

LUNDSTROM, K. Viral Vectors in Gene Therapy: Where Do We Stand in 2023? **Viruses**, v. 15, 698, 2023.

OZELO, M. C. et al. Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A, **The New England journal of medicine**, v. 386, p. 1013-1025, 2022.

PIPE, S. W.; YAACOV, G. G.; SEGURADO, O. G. Hemophilia A gene therapy: current and next-generation approaches, **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 22, p. 1099-1115, 2022

RANGARAJAN, S. et al. AAV5– Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A, **The New England journal of Medicine**, v. 377, p. 2519-2530, 2017.

ZU, H; GAO, D. Non-viral Vectors in Gene Therapy: Recent Development, Challenges and Prospects. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 23, 78, 2021.