

## Utilização da terapia gênica para o tratamento de neoplasias

### Use of gene therapy for the treatment of neoplasms

DOI:10.34117/bjdv7n12-246

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 08/12/2021

#### **Ricardo Gomes de Farias Júnior**

Graduando em Biomedicina, Centro Universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP)  
Endereço: Av. Adjair da Silva Casé, 800. Bairro: Indianópolis, Cidade: Caruaru, Estado:  
Pernambuco, CEP:55024-740  
E-mail: ricardogomesfarias@hotmail.com

#### **Moisés Thiago de Souza Freitas**

Doutor em Genética, Universidade Federal de Pernambuco Instituição: Centro  
Universitário Vale do Ipojuca (UNIFAVIP) Endereço: Av. Adjair da Silva Casé, 800.  
Bairro: Indianópolis, Cidade: Caruaru, Estado: Pernambuco, CEP:55024-740  
E-mail: moises.freitas@unifavip.edu.br

#### **RESUMO**

Terapia gênica é uma técnica de edição genética que busca trocar genes defeituosos por genes saudáveis através de vetores que podem ser virais ou não. Quando esta técnica surgiu, tinha como objetivo o tratamento apenas de doenças monogênicas ou mendelianas, que são doenças com alteração em apenas um gene. Com o passar do tempo, foi indicado que a técnica poderia ser eficaz não apenas para doenças monogênicas, mas também para doenças multigênicas mais complexas como o câncer. O objetivo deste trabalho é abordar como a terapia gênica pode ser utilizada para o tratamento de neoplasia, visto que o surgimento da doença consiste em mutações em um ou mais genes. Além disso, busca abordar a utilização dos vetores virais na aplicação da técnica, pontualmente os adenovírus e retrovírus. Sendo assim, propõe-se a pesquisa bibliográfica para entender a aplicação e funcionamento da técnica e como pode ser uma possibilidade real de cura nos casos de câncer.

**Palavras-chave:** Câncer, imunogenética, terapias alternativas, biologia molecular.

#### **ABSTRACT**

Gene therapy is a gene-editing technique that seeks to replace defective genes with healthy genes through vectors that can be viral or not. When the technique appeared, it aimed to treat only monogenic (Mendelian) diseases, diseases with changes in only one gene. Over time, it was indicated that the technique could be effective not only for monogenic diseases but also for more complex multi gene diseases such as cancer. The objective of this work is to approach how gene therapy can be used for the treatment of neoplasia since the appearance of the disease consists of mutations in one or more genes. In addition, it seeks to address the use of viral vectors in the application of the technique, specifically adenoviruses, and retroviruses. Therefore, bibliographical research is proposed to understand the application and functioning of the technique and how it can be a real possibility of cure in cases of cancer.

**Keywords:** Cancer, immunogenetics, alternative therapies, molecular biology.

## 1 INTRODUÇÃO

Entre as décadas de 70 e 80, surgiram técnicas para a sub clonagem de células mamíferas através de plasmídeos e bacteriófagos. Nesse mesmo período, foram desenvolvidas técnicas de transferências de genes para células de mamíferos utilizando retrovírus como vetores virais (FLOTTE, 2007). A partir deste momento a terapia gênica tomava forma.

O termo “terapia gênica” surgiu perante a ideia de que se poderia manipular o conteúdo genético das células doentes para curar doenças. Consiste, de forma resumida, em transferência de genes saudáveis para células que possuam genes mutados, assim, corrigindo essa mutação e evitando possíveis doenças. Essa transferência se dá através de vetores que são os agentes utilizados para proporcionar a entrada dos genes saudáveis nas células. Os vetores mais utilizados em terapia gênica são os virais: retrovírus, adenovírus e vírus adenoassociado. Alguns vírus utilizados como vetores podem apresentar um papel patogênico, sendo assim, deve ser levado em consideração os riscos de infecção e genotoxicidade para que esse vetor seja utilizado de forma segura (CHIRA et al., 2015).

No passado, a terapia gênica tinha o propósito de atuação apenas em doenças monogênicas, mas com o passar do tempo, diversos trabalhos surgiram mostrando sua eficácia também em doenças complexas e multifatoriais como o câncer (LINDEN, 2010).

Quando se fala em neoplasias, a terapia gênica é direcionada para as células que comumente são as causadoras da doença. Para o câncer, os genes TP53 e CDKN2A são os mais comuns. Estes genes atuam diretamente no ciclo celular. O gene CDKN2a é um gene supressor tumoral responsável por codificar a proteína p16 que tem uma importante função na regulação do ciclo celular, atuando na fase G1 e impedindo sua progressão para a fase S (DON et al., 2014). Já o TP53 é responsável por codificar a proteína p53. É ativado em resposta a sinais de dano celular e sua atividade promove a parada do ciclo celular na fase G1, portanto, antes de ocorrer a duplicação do DNA na fase S, permitindo o reparo do DNA danificado (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

## **2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 BIBLIOMETRIA**

#### **2.1.1 Tipo de estudo**

Para este trabalho foi utilizado o método de pesquisa bibliográfica. Essa modalidade de pesquisa se caracteriza a partir do registro disponível na literatura, que decorre de pesquisas já realizadas, em livros, artigos e trabalhos acadêmicos. Dessa forma, os textos tornam-se fontes dos temas que serão trabalhados e pesquisados. (SEVERINO, 2007).

#### **2.1.2 Local da pesquisa**

A busca dos artigos ocorreu na base de dados SCIELO, Google Acadêmico e PubMed. Para encontrar os trabalhos necessários foram utilizados os descritores: câncer, terapia gênica, biologia celular do câncer, ciclo celular, vetores virais, entre outros. Também foram utilizados sites do Ministério da Saúde, INCA (Instituto Nacional do Câncer) e revistas eletrônicas.

#### **2.1.3 Procedimento e coleta dos dados**

As fontes de dados juntamente com os procedimentos de pesquisa são classificadas como bibliográficas, e sua obtenção foi feita através de bancos de dados, tais como: NCBI, Pubmed, SciELO. Ademais, foram utilizados livros encontrados na biblioteca virtual do SIA (portal acadêmico universitário), bem como artigos científicos e artigos publicados em revistas encontrados a partir da ferramenta de busca denominada Google Acadêmico, ressalta-se que toda a pesquisa da revisão de literatura deste projeto fora realizada no período entre março e maio de 2021.

#### **2.1.4 Critérios de inclusão e critérios de exclusão**

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos em Português, Inglês e Espanhol que fossem relevantes ao tema estudado com disponibilidade de texto completo e gratuito, e os critérios de exclusão foram: artigos pagos e artigos que não se enquadravam ao tema estudado.

### **2.2 CÂNCER: UMA ABORDAGEM GERAL**

O câncer, um dos principais problemas de saúde pública do mundo, é uma das quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de acordo com o Instituto Nacional

de Câncer (INCA). Uma recente estimativa mundial, ano 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer e 9,6 milhões de óbitos.

O câncer de pulmão é o câncer mais frequente e a principal causa de morte por câncer entre os homens, seguido pelo câncer de próstata e colorretal (para incidência) e câncer de fígado e estômago (para mortalidade). Entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais comumente diagnosticado e a principal causa de morte por câncer, seguido por câncer colorretal e de pulmão (para incidência) e viceversa (para mortalidade), o câncer cervical ocupa o quarto lugar em incidência e mortalidade (BRAY et al., 2018).

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer. Estima-se que em 2019 ocorreram 232.040 mil óbitos por câncer no Brasil (INCA, 2020).

Um estudo do Reino Unido mostrou que 42,7 dos casos de câncer podem ser atribuídos a 14 fatores de risco diferentes: tabaco, álcool, consumo de carne vermelha e embutidos, deficiência no consumo de frutas, deficiência no consumo de vegetais, excesso no consumo de sal, excesso de peso, obesidade, falta de exercício físico, exposições ocupacionais, infecções, radiação (ionizante e solar), uso de hormônios e aleitamento materno (PARKIN et al., 2011).

Por outro lado, pode-se observar a mutação como um fator importante. Por exemplo, em LMC (leucemia mielóide crônica) mutações em p53 são encontradas em cerca de 30% dos casos (FETT-CONTE; SALLES, 2002).

### 2.3 BIOLOGIA MOLECULAR

Um dos fatores determinantes no surgimento do câncer são os oncogenes. Oncogenes são genes responsáveis por codificar proteínas que controlam a proliferação celular, apoptose ou ambas. Podem ser ativados por alterações estruturais resultantes de mutação ou fusão gênica, por justaposição a elementos potenciadores, ou por amplificação (CROCE, 2008). Eles especificam sequências de aminoácidos que devem ser ligados uns aos outros para formar determinada proteína, que deverá realizar o efeito biológico do gene, quando um gene é ativado, a célula responde sintetizando a proteína codificada. Mutações em um gene podem perturbar a célula, alterando a quantidade de proteína ou a atividade desta. Quando estas mutações ocorrem, proto-oncogenes tornam-se oncogenes, que são carcinogênicos e causam divisão celular excessiva. Essas mutações levam o proto-oncogene a expressar em excesso sua proteína estimuladora do crescimento ou produzi-la de uma forma mais ativa. Outro fator, são os genes supressores

de tumores, ao contrário dos oncogenes, contribuem para o desenvolvimento de câncer quando são inativados por mutações. O resultado é a perda da ação de genes supressores funcionais, o que priva a célula de controles cruciais para a inibição de crescimento inapropriado (RIVOIRE et al., 2006).

## 2.4 CICLO CELULAR

O ciclo celular possui quatro estágios, G1 (gap 1) que é a interfase, quando a célula aumenta de tamanho se preparando para copiar seu DNA. A cópia acontece na fase seguinte chamada de S (síntese) onde a célula irá duplicar seus cromossomos. 12 Depois que os cromossomos são replicados, começa a fase G2 (gap 2), durante a qual a célula prepara-se para a fase M (mitose) quando finalmente a célula se dividirá ao meio para produzir duas células-filhas, com igual número de cromossomos. As células-filhas imediatamente entram em fase G1 e podem reiniciar o ciclo celular (RIVOIRE et al., 2006).

O ciclo celular possui alguns pontos de checagem para impedir que a célula danificada se replique. O ponto de verificação G1 controlado pela via do pRb (proteína do retinoblastoma). Além de reservas e tamanho de célula adequados, há uma verificação de danos ao DNA genômico no ponto de verificação G1 para que a célula passe para fase S. O ponto de verificação G2 impede a entrada na fase mitótica se certas condições não forem atendidas. Possui função de garantir que todos os cromossomos foram replicados e que o DNA replicado não foi danificado. Caso ocorra cópia incorreta do DNA durante S ou lesão do DNA, a célula não passará o ponto de checagem G2/M, e ocorrerá parada de crescimento e apoptose (RYE et al., 2016).

## 2.5 TERAPIA GÊNICA: APLICAÇÕES

Terapia gênica é o tratamento baseado na introdução de genes saudáveis com uso de técnicas de DNA recombinante (LINDEN, 2010). Utilizado em doenças genéticas ou não, a fim de modificar o gene da expressão, podemos citar, por exemplo, a hemofilia, fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne, câncer, alterações hepáticas, diabetes, AIDS, aterosclerose, insuficiência cardíaca, patologias neurodegenerativas (ROZALÉN et al., 2003).

O conhecimento dos genes responsáveis por provocar doenças permite a aplicabilidade dos princípios da medicina genômica, que deverá modificar as metodologias médicas no diagnóstico e tratamento de várias doenças onde se inclui a

utilização da terapia gênica, a fim de trocar um gene danificado por um gene sadio (AZEVEDO, 2009).

O gene de interesse é transportado por um vetor e está contido em uma molécula de DNA ou RNA que carrega ainda outros elementos genéticos importantes para sua manutenção e expressão. As formas de transferência deste vetor contendo o gene são variadas.

Algumas das formas de transferência utilizam vírus, dos quais os principais são os retrovírus, os adenovírus. Outras formas de transferência incluem a injeção direta do gene no organismo, bem como métodos utilizando princípios físicos (biolística, eletroporação) ou químicos (lipofecção) (NARDI et al., 2002).

Para o câncer, a técnica tem como objetivo inibir o metabolismo da célula cancerosa, impedindo sua multiplicação ou ativar o sistema imune, proporcionando o tratamento terapêutico. Um grande foco é no uso de gene selvagem P53 (gene supressor tumoral), por se tratar do gene mais frequentemente mutados em células tumorais, esse gene é geralmente adicionado ao genoma de um adenovírus para transfecção, que ao se integrar no genoma da célula provoca a morte da célula tumoral por apoptose (RODRIGUEZ et al., 2014).

## 2.6 TRANSFERÊNCIA POR VÍRUS

Se utilizando de sua forma viral, onde o gene de escolha substitui regiões gênicas de certos vírus, suas sequências virais são quase sempre as responsáveis pela patogenicidade nos hospedeiros. Sendo assim, nestes vetores virais, o vírus deve ser modificado para que não cause qualquer quadro patológico (NARDI et al., 2002).

Os adenovírus, associados à família de vírus DNA, infectam células que se dividem ou não, podem estar envolvidas no tratamento, pois, as células que são infectadas através do adenovírus, podem apresentar um sinal terapêutico, porém para que isso aconteça é necessário a inativação de genes de replicação, para que não ocorra a divisão viral. Sua desvantagem é que apresenta uma reação imune potente, com resposta celular mediada por células killers e uma resposta humoral, desenvolvendo anticorpos contra proteínas do adenovírus. Levando tudo isso em consideração, os retrovírus se tornam o vetor mais utilizado, tendo a capacidade de restaurar a deficiência celular de um modo estável, colaborando ao genoma da célula hospedeira (MENCK; VENTURA, 2007).

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A terapia gênica, assim como todas as inovações do meio terapêutico, necessita passar por um longo período de testes. Esta fase experimental é de suma importância para a implantação da técnica no seu potencial curativo. Logo após a identificação do gene causador da neoplasia, a terapia genica apresenta diversos motivos já citados para ser um grande auxiliar no tratamento dessa doença, porém, nem todas as neoplasias possuem seu gene causador identificado fazendo com que a terapia gênica fique à mercê dessa identificação pelas tecnologias de DNA recombinante e pela Engenharia Genética existentes.

Como existem poucos estudos em andamento, seu acesso ainda é restrito também devido ao seu alto custo. Todavia, com esta terapia sendo implantada em larga escala possui potencial de quebrar barreiras no meio científico.

## REFERÊNCIAS

- CASTRIGNANO, S. Enzimas em Biologia Molecular III. CRISPR- Cas9. Instituto Adolfo Lutz, v. 3, n. 27, 2017.
- DON, K. R. et al. Promoter hypermethylation patterns of P16, DAPK and MGMT in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Dent Res*, v. 25, n. 6, p. 797-805, 2014.
- CHIRA, S. et al. Progresses towards safe and efficient gene therapy vectors. *Oncotarget*, v. 6, n. 31, p. 30675–30703, 2015.
- FLOTTE, T. R. Gene therapy: The first two decades and the current state-of-the-art. *Journal of Cellular Physiology*, v. 213, n. 2, p. 301–305, 2007.
- ROZÁLEN, Juana. et al. Aplicaciones de la terapia génica. *Offarm*, v.22, n.10, p.142- 150, nov. 2003.
- LINDEN, R. Terapia gênica: O que é, o que não é e o que será. *Estudos Avancados*, v. 24, n. 70, p. 31–69, 2010.
- FETT-CONT, A.; SALLES, A. A importância do gene p53 na carcinogênese humana. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 24, n. 2, p. 85–89, 2002.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- PARKIN, D. M.; BOYD, L.; WALKER, L. C. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British Journal of Cancer*, v. 105, n. S2, p. S77–S81, 2011.
- CROCE, C. M. Oncogenes and cancer. *The New England journal of medicine*, 2008.
- RIVOIRE, W. A. et al. Biologia molecular do câncer cervical. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*, v. 6, n. 4, p. 447–451, 2006.
- NARDI, N. B.; TEIXEIRA, L. A. K.; SILVA, E. F. Á. DA. Terapia gênica. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 7, n. 1, p. 109–116, 2002.
- MENCK, C. F. M.; VENTURA, A. M. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. *Revista USP*, v. 0, n. 75, p. 50, 2007.
- RODRÍGUEZ, J. Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, v. 18, n. 1, p. 2010, 2014.
- VALENTIM, M. Como é feita a terapia genética? *Mundo Estranho*, 2016. Disponível em: <http://mundoestranho.abril.com.br/saude/como-e-feita-a-terapia-genetica/>. Acesso em: 09 jun. 2021.
- SEVERINO, A. J. Metodologia do trabalho científico. São Paulo: Cortez, 2007.
- GIL, Antônio Carlos. Como Elaborar Projeto de Pesquisa. 4ª ed. São Paulo: Editora Atlas S.A. 2002.