

Terapia gênica de distúrbios metabólicos herdados: uma alternativa viável  
[Gene therapy for inherited metabolic disorders: a feasible alternative](#)

[Themis Reverbel da Silveira](#)

*J Pediatr (Rio J) 2000;76(2):97-8*

Em 1992 foi introduzido um gene para receptor de lipoproteína de baixo peso molecular (LDL) no fígado de um paciente com hipercolesterolemia familiar. Iniciava-se, assim, a terapia gênica hepática. Desde então, o campo da terapia gênica evoluiu muito, e muito rapidamente. Em 1995 já existiam cerca de 200 protocolos, em 12 países, que envolviam mais ou menos 1.000 pacientes, número este que nos últimos anos cresceu bastante.

O projeto Genoma Humano deverá revelar, dentro de pouco tempo, todos os genes humanos e o seqüenciamento dos seus bilhões de nucleotídeos. Mais ou menos um terço do trabalho já está concluído. O mapeamento dos genes, uma tarefa importante que dentro de 1 a 2 anos estará terminada, e o uso efetivo deste conhecimento para diagnosticar diferentes tipos de doenças são ferramentas que vêm sendo aplicadas de maneira crescente e exitosa. Implantar genes estranhos em células-alvo para tratar/curar doenças, no entanto, para muitos ainda soa distante, quase uma ficção científica. É uma visão antiquada que não deve ser adotada pelos pediatras brasileiros. A terapia gênica é uma alternativa terapêutica perfeitamente viável que tende a ser cada vez mais utilizada em diferentes países e necessita ser discutida (e entendida) por todos nós. O National Institute of Health (NIH) deixou de considerá-la “fronteira do conhecimento” em 1995 e passou a aceitá-la como uma arma eficaz no combate ao câncer, às infecções, às doenças cardiovasculares, e, evidentemente, no tratamento de distúrbios metabólicos herdados.

As doenças geneticamente determinadas podem ser classificadas em três categorias principais: a) doenças monogênicas, herdadas segundo os princípios clássicos de Mendel e causadas por defeitos em um gene apenas; b) doenças genéticas complexas associadas a mutações de vários genes, como diabetes, hipertensão e a maioria das doenças neoplásicas, e c) doenças genéticas adquiridas nas quais há, durante a vida dos indivíduos, acúmulo de alterações genéticas, como nas hepatites virais B e C e em certas neoplasias. Seguindo essa classificação, os princípios da terapia gênica podem ser subdivididos em: 1) substituição do gene para as doenças monogênicas; 2) amplificação dos genes, nas doenças genéticas complexas; 3) bloqueio da expressão e/ou da função gênica e uso de vacina para doenças adquiridas e complexas.

Em termos teóricos, a terapia gênica é uma modalidade terapêutica fácil de ser entendida; a aplicação prática, porém, é bastante complexa. A última década tem mostrado que o maior problema não é, como muitos ainda pensam, o desencadear de efeitos tóxicos. O maior obstáculo para a implementação desse tipo de tratamento é a reduzida eficácia alcançada nos ensaios clínicos. Há necessidade de melhores métodos de transferência de genes, de vetores mais eficazes, maior desenvolvimento de modelos animais para testar e comparar a atuação desses vetores e um maior número de protocolos clínicos bem desenhados. O Brasil, certamente, tem plenas condições de se constituir em centro de excelência para a América Latina neste tipo de tratamento.

Por último, ao discutir terapia gênica, deve-se ter em mente que a) 5% dos indivíduos com menos de 25 anos apresentam problemas com componentes genéticos; b) 20-30% das doenças de crianças norte-americanas hospitalizadas são de origem genética; e c) 10% dos

adultos apresentam alguma enfermidade clínica que é influenciada diretamente por componente(s) genético(s). O artigo do dr. José Luiz de Godoy, apresentado neste número do Jornal de Pediatria, trata do mais fascinante progresso médico dos últimos séculos, que é a terapia gênica. O autor faz considerações judiciosas sobre “o gene, o vetor e a célula alvo” no contexto das doenças metabólicas hereditárias que interessam o fígado. Faço minhas as palavras de S. Pena e G. Carakushanansky: “chegou a hora e a vez da pediatria molecular.”

Themis Reverbel da Silveira - Professora de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Mestre em Gastroenterologia. Doutora em Genética.

#### Referências bibliográficas

Título do artigo: "Terapia gênica de distúrbios metabólicos herdados: uma alternativa viável"

1. Wilson JM, Grossman M, Raper SE, Baker JR Jr, Newton RS, Thoene JG. Ex vivo gene therapy of familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther* 1992; 3: 179-222.
2. Von Weizsäcker F, Wieland S, Köck J, Offensperger WB, Offensperger S, Moradpour D et al. Gene therapy for chronic viral hepatitis: ribozymes, antisense oligonucleotides, and dominant negative mutants. *Hepatology* 1997; 26: 251-5.
3. Genetic and Molecular Advances in Liver Disease: Theory and Practice for the Clinician. American Association for the Study of Liver Diseases- Postgraduate Course, Chicago, November, 1995 p.1-335.
4. Drozdzik M, Qian C, Xie X, Peng D, Bilbao R, Mazzolini G et al. Combined gene therapy with suicide gene and Interleukin-12 is more efficient than therapy with one gene alone in a murine model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:279-86.
5. Pena SD, Carakushansky G. A hora e a vez da Pediatria Molecular. *Temas de Pediatria Nestlé* nº 71,1999.

Copyright Sociedade Brasileira de Pediatria © 2001 - Todos os direitos reservados Todos os serviços deste site são gratuitos. Esta política se tornou possível graças a uma generosa e irrestrita doação concedida pela Nestlé Nutrição Infantil