TERAPIA GÊNICA E DOENÇA DE DUCHENNE: ESTADO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS

BRANDTNER, JENYFFER

RESUMO

Esta revisão bibliográfica aborda o cenário atual e as perspectivas futuras da terapia gênica na Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). A DMD é uma doença genética caracterizada por degeneração muscular, causada pela perda da função da proteína distrofina devido a mutações no gene DMD. A abordagem terapêutica convencional, que inclui corticosteróides e fisioterapia, proporciona melhorias na força muscular, mas não oferece uma cura definitiva. A complexidade das mutações no gene DMD, que variam desde deleções e duplicações até mutações pontuais e intrônicas, destaca a necessidade de novas estratégias. A terapia gênica surge como uma alternativa promissora, explorando vetores adeno-associados (AAVs) e tecnologias de edição genética, como CRISPR, para corrigir as mutações no gene DMD. No entanto, desafios significativos, como a eficácia limitada da edição genética em células musculares pós-mitóticas, destacam a complexidade do tratamento genético. A abordagem de "salto de éxon", exemplificada por medicamentos como Eteplirsen, representa outra estratégia inovadora, permitindo a produção de distrofina funcional, embora esta seja mais curta que a proteína normal. A recente aprovação acelerada do Elevidys pela FDA marca um avanço notável, sendo a primeira terapia genética aprovada para DMD em pacientes pediátricos, embora a confirmação do benefício clínico e a gestão dos efeitos colaterais continuem sendo aspectos críticos. Este panorama destaca a dinâmica da pesquisa em terapia genética para DMD, ressaltando a importância contínua do desenvolvimento terapêutico para enfrentar as complexidades dessa condição. O resumo visa fornecer uma visão abrangente das estratégias terapêuticas atuais, seus desafios e as perspectivas futuras, contribuindo para o avanço do conhecimento e potenciais avanços clínicos na abordagem da DMD.

Palavras-chave: Tratamento; DMD; Avanços; Problemas; Distrofina

1 INTRODUÇÃO

A terapia gênica constitui um procedimento médico no qual ocorre a alteração genética das células como estratégia terapêutica para o tratamento de doenças. Essa abordagem emergiu com forte potencial para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD).

Definida como uma doença neuromuscular genética, a DMD caracteriza-se como um distúrbio degenerativo progressivo e irreversível do tecido muscular. Além de afetar os músculos esqueléticos, a doença pode incidir na musculatura cardíaca e no tecido nervoso. Reconhecida como a forma mais prevalente de distrofia muscular, esta condição impacta aproximadamente 1 em cada 5.000 recém-nascidos do sexo masculino globalmente, conforme apontado por Yiu (2015). Notavelmente, mulheres carregadoras da mutação apresentam-se com portabilidade assintomática.

DOI: 10.51161/geneticon2024/31350

A etiologia da Doença de Duchenne está associada a mutações no gene DMD, provocando a ausência da proteína distrofina, cuja função desempenha um papel essencial nas células musculares. A deficiência de distrofina predispõe as células musculares a danos, ocasionando a perda progressiva dessas células e, por conseguinte, comprometendo a funcionalidade muscular (NUSSBAUM, 2008). Cerca de 33% dos casos resultam de mutações genéticas espontâneas, enquanto os restantes 67% são transmitidos geneticamente pela mãe portadora do cromossomo modificado (OLIVEIRA, 2015).

Atualmente, a ausência de uma terapia eficaz resulta na utilização de corticoides e fisioterapia para melhorar a qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, a orientação genética torna-se crucial no diagnóstico pré-implantacional, especialmente para casais em risco de gerar descendentes afetados pela DMD ou portadores do gene mutado (DINH et al., 2019). Profissionais de diversas especialidades envolvidos no processo terapêutico têm adotado estratégias de tratamento antecipatórias. Essas medidas visam prevenir, identificar de forma precoce e tratar complicações associadas, alinhando-se a uma abordagem preventiva e abrangente diante do contexto da longevidade. A atualização das recomendações é fundamentada no crescente conhecimento acerca das modalidades terapêuticas genéticas e moleculares, na disponibilidade de novos dados sobre eficácia, efeitos colaterais e limitações dos corticoides, e no surgimento de biomarcadores e medidas de desfecho clínico aplicáveis. (ROCHA, 2014).

Esta revisão bibliográfica propõe-se a examinar a evolução da terapia gênica no contexto da distrofia muscular de Duchenne, explorando avanços significativos nesse campo e abordando a ausência de uma terapia eficaz, juntamente com os métodos atuais de tratamento. O objetivo central é fornecer uma análise crítica que aponte para a necessidade de busca por novas alternativas de tratamento, ou resolução das problemáticas encontradas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia adotada envolveu a análise crítica de literatura proveniente de fontes como Science Direct, SciELO, PubMed e Portal da Biblioteca Virtual Regional em Saúde (BVS). A busca foi conduzida utilizando palavras-chave específicas, tais como "Distrofia muscular de Duchenne", "tratamento" e "terapia gênica", com o conector "AND/E", em inglês, espanhol e português. O período de busca abrangeu os últimos 20 anos. O levantamento resultou na seleção de 12 artigos científicos, 1 livro didático, 1 trabalho de conclusão de curso de graduação e 4 páginas de site institucional, todos disponíveis com texto completo na íntegra. Essa estratégia permitiu uma abordagem abrangente e atualizada do tema, contribuindo para a análise crítica e interpretação qualitativa dos materiais obtidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), essencialmente caracterizada por degeneração e necrose muscular, tem origem de mutações genéticas que causam a perda da função da proteína distrofina, seja pela interrupção do quadro de leitura ou pela geração de um códon de parada prematuro. Isso resulta na falta de ligação entre o citoesqueleto de actina e o tecido conjuntivo, levando à susceptibilidade das fibras musculares a danos durante a contração. Esse processo culmina em danos musculares crônicos, inflamação e, eventualmente, na substituição das fibras musculares por tecido adiposo e fibrótico, resultando na perda progressiva da função muscular (AARTSMA-RUS, 2016). O atual protocolo de tratamento para pacientes com DMD adota uma abordagem multidisciplinar, incorporando o uso de corticosteróides, fisioterapia e intervenções para tratar a cardiomiopatia. Estudos demonstraram que corticosteroides, como Prednisona e Deflazacort, podem melhorar a força muscular geral e preservar a função, embora não ofereçam uma cura definitiva. No entanto, persiste a incerteza em relação à estratégia de dosagem ideal para equilibrar a eficácia do

DOI: 10.51161/geneticon2024/31350

tratamento com a gestão dos efeitos colaterais. Devido a essas limitações, abordagens terapêuticas moleculares que visam a DMD na sua origem apresentam-se como alternativas promissoras (ERKUT, 2022).

O gene DMD representa o maior gene humano conhecido, abrangendo 79 éxons em uma extensão de 2,2 Mb. A maioria dos pacientes exibe deleções (~68%) ou duplicações (~11%) de um ou mais éxons, enquanto aproximadamente 20% apresentam pequenas mutações. Embora essas alterações genéticas possam ocorrer em qualquer ponto do gene, há uma prevalência significativa entre os éxons 45–55 para deleções e os éxons 2–10 para duplicações. Nesse sentido, as mutações podem interferir na produção da distrofina de várias formas. Mutações pontuais, inserções ou deleções de pequena escala podem ocasionar a interrupção do quadro de leitura no nível do éxon, resultando em distrofinas não funcionais, semelhantes às deleções ou duplicações maiores que envolvem um ou mais éxons. Outra possibilidade é a conversão de um códon de aminoácido em um códon de parada por meio de mutações pontuais, culminando no término prematuro da tradução da proteína. Além disso, mutações pontuais ou pequenas inserções/deleções podem afetar sítios de splicing, levando à exclusão de um éxon no mRNA. Esse tipo de mutação pode resultar em distrofinas parcialmente funcionais ou não funcionais, dependendo se o éxon omitido estava dentro ou fora do quadro, respectivamente. (AARTSMA-RUS, 2016).

Em menos de 1% dos pacientes, são observados outros tipos de mutações, como mutações intrônicas profundas que podem fazer com que uma região intrônica seja reconhecida como um éxon pela maquinaria de splicing, resultando em sua inclusão no mRNA. Isso pode interromper o quadro de leitura e/ou conter códons de parada, impedindo a produção de distrofina funcional. Mutações missense são raras em pacientes com DMD e, quando ocorrem, estão localizadas no domínio rico em cisteína da distrofina, abolindo a ligação ao β-distroglicano, que, por sua vez, se conecta à matriz extracelular. Portanto, essas mutações missense se assemelham a outras causadoras de DMD, pois também perturbam a conexão entre o citoesqueleto de actina e a matriz extracelular. Finalmente, casos causados por translocações envolvendo o gene DMD foram relatados, separando uma porção do gene da outra e impedindo a produção de uma transcrição completa. Notavelmente, mutações de translocação envolvendo o gene resultam em fenótipo DMD em mulheres, onde as células com o gene translocado inativado não sobrevivem devido à dosagem reduzida do autossomo envolvido na translocação, resultando na inativação permanente do gene DMD não afetado e na ausência de produção de distrofina. (AARTSMA-RUS, 2016).

A abordagem terapêutica por meio da terapia gênica emerge como uma perspectiva promissora para tratar doenças musculares degenerativas originadas por mutações genéticas. Os vírus adeno-associados (AAVs) têm sido amplamente estudados nas últimas décadas como vetores para a entrega de terapias genéticas. A proposta principal das terapias genéticas baseadas em AAV recombinante (rAAV) que estão atualmente em testes clínicos em seres humanos é substituir ou aumentar a expressão de um gene (LI, 2023). Luxturna, um notável medicamento de terapia genética baseado em AAV, aprovado em 2020 pela FDA para tratar Amaurose Congênita de Leber (LCA), exemplifica o potencial da substituição do gene defeituoso (RPE65) por um gene normal. Essa estratégia oferece uma robusta prova de conceito para a eficácia da terapia de reposição genética. Contudo, ao abordar a distrofia muscular de Duchenne (DMD), uma doença monogênica, os desafios se ampliam (DUAN, 2018).

A tecnologia CRISPR tem sido apontada como potencial abordagem para a edição genética da DMD, uma vez que tem o potencial de corrigir de maneira duradoura as mutações associadas à doença. Essa abordagem busca restaurar a leitura correta do código genético, possibilitando a síntese adequada da distrofina funcional. O processo específico de edição genética pode variar, dependendo de diversos fatores, como o número de cortes realizados

DOI: 10.51161/geneticon2024/31350

pelo sistema CRISPR, a presença de um molde de DNA externo e o estágio do ciclo celular. Adicionalmente, modificações recentes no sistema CRISPR, como os chamados "editores de base" ou "editores principais", têm possibilitado uma edição genética mais precisa. Apesar dos avanços, os desafios persistem, incluindo questões relacionadas à eficiência na entrega do sistema, mutações fora do alvo e manutenção prolongada da expressão da distrofina. São necessárias pesquisas adicionais focadas na segurança e precisão do sistema CRISPR antes da sua eventual aplicação clínica. (ERKUT, 2022).

Outros métodos baseados em genes, exemplificados pelo medicamento Eteplirsen, empregam a técnica conhecida como "salto de éxon" para gerar uma proteína distrofina funcional, contornando a região problemática do gene relacionada às proteínas musculares. O processo de salto de éxon resulta em uma maior disponibilidade e utilização de proteína muscular, embora esta seja mais curta em comparação com a proteína normal. A FDA aprovou o Eteplirsen para o tratamento da DMD em 2016, o Golodirsen em 2019 e o Viltolarsen em 2020. Estes tratamentos requerem injeções intravenosas semanais e não proporcionam uma cura definitiva. Estudos em andamento para esses medicamentos buscam demonstrar benefícios clínicos adicionais além do aumento na produção de distrofina. Devido ao tamanho considerável do gene responsável pela DMD, menos de um quarto dos indivíduos afetados pela condição pode responder positivamente a esses tratamentos. Pesquisas adicionais estão em curso para avaliar outros medicamentos que possam amplificar a produção de distrofina em fetos e corrigir outras questões relacionadas a instruções e produção de proteínas.

Três anos após a aprovação do Viltolarsen, a Sarepta Therapeutics, Inc. obteve aprovação acelerada da FDA para o Elevidys, despontando como a primeira terapia genética aprovada para tratar a DMD em pacientes pediátricos de 4 a 5 anos de idade. O mecanismo de ação da Elevidys consiste na introdução de um gene que leva à produção da microdistrofina Elevidys, uma proteína encurtada que retém funções essenciais da distrofina normal. Essa terapia, administrada por via intravenosa, representa um avanço na abordagem da DMD, embora seja importante ressaltar que o benefício clínico, incluindo melhorias na função motora, ainda não tenha sido estabelecido. Efeitos colaterais, como vômitos, náuseas e lesão hepática aguda, foram observados, exigindo monitoramento frequente da função hepática. O caminho da aprovação acelerada proporciona acesso antecipado a terapias promissoras, mas a continuidade da aprovação está condicionada à confirmação do benefício clínico em ensaios subsequentes.

Nesse sentido, o panorama apresentado revela o dinamismo da pesquisa e as perspectivas futuras, ressaltando a importância contínua do desenvolvimento terapêutico para abordar eficazmente as complexidades da DMD.

4 CONCLUSÃO

Na presente revisão sobre terapia gênica e doença de Duchenne, exploramos as complexidades genéticas da DMD, destacando a origem das mutações genéticas que levam à perda da função da proteína distrofina. A abordagem multidisciplinar atual para o tratamento da doença, envolvendo corticosteróides, fisioterapia e intervenções na cardiomiopatia, oferece melhorias na força muscular, mas não constitui uma cura definitiva. Diante das limitações dessas abordagens, as terapias moleculares que visam a DMD na sua origem surgem como alternativas promissoras, incluindo estratégias baseadas em terapia gênica, tecnologia CRISPR e métodos de "salto de éxon". Embora avanços significativos, como o desenvolvimento do Elevidys, tenham obtido aprovação acelerada, a eficácia clínica, incluindo melhorias na função motora, ainda precisa ser estabelecida. Nesse contexto, o futuro da terapia gênica para DMD parece dinâmico e repleto de potenciais avanços, mas desafios persistentes exigem abordagens inovadoras para superá-los.

DOI: 10.51161/geneticon2024/31350

REFERÊNCIAS

AARTSMA-RUS, A.; GINJAAR, I. B.; BUSHBY, K. **The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy**. Journal of Medical Genetics, v. 53, n. 3, p. 145–151, 2016.

DUAN, D. et al. **Duchenne muscular dystrophy**. Nature Reviews. Disease Primers, v. 7, n. 1, p. 1–19, 2021.

DUAN, D. **Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for Duchenne muscular dystrophy**. Molecular Therapy, v. 26, n. 10, p. 2337-2356, 2018.

ERKUT, E.; YOKOTA, T. **CRISPR therapeutics for Duchenne muscular dystrophy**. International Journal of Molecular Sciences, v. 23, n. 3, p. 1832, 2022.

FDA. Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA). (2016, setembro). "FDA concede aprovação acelerada ao primeiro medicamento para distrofia muscular de Duchenne." Recuperado em 30 mar. 2020, em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy>.

FDA. (2019, dezembro). FDA concede aprovação acelerada para o primeiro tratamento direcionado para mutação rara da distrofia muscular de Duchenne. Recuperado em 30 set. 2020, em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>.

FDA. (2020, agosto). FDA aprova tratamento direcionado para mutação rara da distrofia muscular de Duchenne. Recuperado em 30 set. 2020, em <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rar e-duchenne-muscular-dystrophy-mutation>.

LI, L. et al. **Advances in recombinant adeno-associated virus vectors for neurodegenerative diseases**. Biomedicines, v. 11, n. 10, p. 2725, 2023.

NUSSBAUM, R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda, 2008.

OLIVEIRA, Carla Santos; GUELLA, Mariana Muniz Dos Santos; BARBOSA, Frederico Kauffmann. **Terapia gênica na DMD**. UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 12, n. 28, p. 159, 2015.

ROCHA, V. L. DOS S. **Avaliação clínica e da qualidade de vida de indivíduos com distrofia muscular progressiva**. 2014.

SAREPTA Therapeutics announces FDA approval of ELEVIDYS, the first gene therapy to treat Duchenne muscular dystrophy. Disponível em: <https://www.elevidys.com/downloads/ELEVIDYS_Launch_Approval_Press_June_2023.pdf >. Acesso em: 15 jan. 2024.

YIU, Eppie M.; KORNBERG, Andrew J. **Distrofia muscular de Duchenne**. Revista de Pediatria e Saúde Infantil, v. 51, n. 8, pág. 759-764, 2015.

DOI: 10.51161/geneticon2024/31350