

Os autores agradecem à Fapesp,  
ao CNPq e à Capes pelo apoio a  
seus trabalhos de pesquisa.

CARLOS FREDERICO MARTINS MENCK  
ARMANDO MORAIS VENTURA

# Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica





**CARLOS FREDERICO  
MARTINS MENCK  
e ARMANDO  
MORAIS VENTURA**  
são professores do  
Departamento de  
Microbiologia do Instituto  
de Ciências Biomédicas  
da USP.

## ALTOS E BAIXOS DA TERAPIA GÊNICA

E

m 1990, foi realizado nos Estados Unidos o primeiro Protocolo Clínico de Terapia Gênica em humanos, em duas crianças portadoras da imunodeficiência combinada severa. O sucesso parcial desse protocolo levou a uma explosão no desenvolvimento de vários estudos com perspectivas de uso terapêutico dos genes. O frenesi causado pelos resultados iniciais levou, durante a década de 1990, a se comparar a terapia gênica com outras tecnologias que revolucionaram a medicina moderna, como o desenvolvimento de vacinas, anestésias e a descoberta de antibióticos. A relativa facilidade de manipulação dos vetores genéticos derivados de vírus e o aumento na capacidade de se isolar genes humanos geraram expectativas de avanço rápido nesse tipo de terapia e muita excitação na mídia e mesmo nas pesquisas na área. Esse entusiasmo inicial, no entanto, não foi confirmado, e vários problemas foram encontrados em protocolos clínicos de terapia gênica realizados em seres humanos, o que deixou claro que ainda temos uma longa estrada a percorrer antes que o emprego dessa tecnologia possa ser incorporado de forma mais genérica ao dia-a-dia dos hospitais. No entanto, avanços claros têm sido conseguidos, e novas abordagens têm ampliado o espectro de ação da terapia gênica, abrindo novos horizontes de uso.

O aumento na quantidade de protocolos clínicos reflete o fato de que há grandes esperanças de sucesso da terapia gênica para combater doenças que afligem a sociedade há muito tempo, com poucas perspectivas na medicina clássica. Entre as grandes mudanças recentes, destacamos o uso de moléculas de RNA dupla-fita que agem como silenciadores gênicos através de mecanismos de

RNA interferência (RNAi). Esses mecanismos eram praticamente desconhecidos até poucos anos atrás, e sua descoberta resultou na premiação do Nobel em Medicina de 2006 aos americanos Andrew Z. Fire e Craig C. Mello. As expectativas dessas novas abordagens empregando RNAi são descritas no final deste artigo. Em relação a nosso país, cabe a nós optar por assistir a esses avanços como espectadores, para posteriormente pagar pelos medicamentos que serão criados, ou investir para também contribuir com propostas nossas, criando alternativas, e também considerar o combate a doenças que afligem principalmente os países menos desenvolvidos.

## HISTÓRICO

O trabalho pioneiro descrito por Oswald T. Avery e seus colaboradores em 1944 já mostrou que é possível transferir genes de uma cepa bacteriana patogênica para outra não-patogênica, identificando o DNA como portador da informação genética. Essa descoberta fundamental foi logo seguida pela proposta da estrutura dupla-hélice do DNA, por James Watson e Francis Crick em 1953. Estavam lançadas bases para a busca de uma forma de inserir genes saudáveis em indivíduos que deles necessitassem, hipótese que foi aventada em 1964 por três prêmios Nobel: Edward L. Tatum, Joshua Lederberg e Arthur Kornberg. O isolamento do primeiro gene, por Jon Beckwith e colaboradores em Harvard (1969), levou a declarações reforçando essa possibilidade. No entanto, teve início também uma polêmica sobre a segurança da engenharia genética e possibilidades de sua utilização para propósitos de eugenia. Esse debate estendeu-se durante toda a década de 1970 e culminou na criação de legislações adequadas de segurança em diversos países.

Em 1977, os pesquisadores Michael Wigler e Richard Axel conseguiram a primeira correção genética propriamente dita em células de mamífero cultivadas *in vitro*. Esses pesquisadores inseriram o gene que

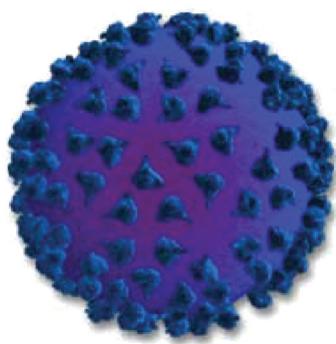
codifica a enzima timidina quinase em células portadoras de deficiência nesse gene. A metodologia utilizada, com DNA purificado, apesar de fornecer dados inequívocos, ainda era pouco eficiente. Ganhou força, então, a proposta aventada anteriormente de utilizar vírus não-patogênicos como vetores transportadores de genes. Essa idéia gerou intensas pesquisas e já nos anos de 1983 e 1984 foram propostos os primeiros sistemas de vetores derivados de três espécies virais: retrovírus, adenovírus e vírus adenoassociados (AAV). Uma ilustração desses vírus é mostrada na Figura 1.

transferência de material genético novo para células de um indivíduo resultando em benefício terapêutico”.

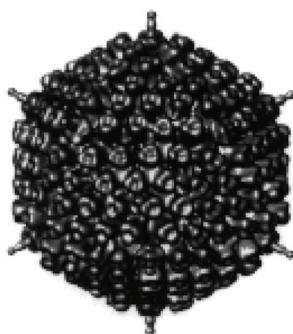
No início do século XXI, com o seqüenciamento do genoma humano e o desenvolvimento das ferramentas de comparação de genes baseada na informática, foi desvendado um universo jamais imaginado anteriormente. Essas ferramentas foram um apoio fundamental na medida em que várias doenças humanas eram, à custa de muito trabalho, relacionadas a defeitos em genes específicos. Os dados do genoma humano foram anunciados várias vezes com pompa e euforia. As manchetes

**FIGURA 1**

**Principais vírus que servem de vetores para protocolos de terapia gênica**



Retrovírus



Adenovírus



Vírus adenoassociado

A idéia de usar os próprios vírus como veículos para transportar e introduzir genes em um paciente, promovendo a cura de doenças, é de uma simplicidade extraordinária e abre enormes perspectivas para a saúde humana. Basicamente, essa proposta pretende utilizar estratégias dos vírus, que puderam aperfeiçoar essa “entrega genética” através de evolução por milhões de anos. A consequência do domínio da manipulação dos genes trouxe possibilidades que extrapolam a experimentação em bancada, podendo então ser propostas aplicações clínicas em seres humanos, como as implícitas na definição de terapia gênica, qual seja: “a

identificavam que, com a “revelação do Livro da Vida”, estaríamos próximos de resolver problemas seculares. De fato, com esses dados foi possível identificar pelo menos 70.000 defeitos genéticos em seres humanos ([http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/posters/chromosome/](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/posters/chromosome/)). A capacidade de interferir na constituição genética de um indivíduo, por meio da terapia gênica, surge então como uma espécie de tábua de salvação para resolver problemas relacionados à saúde humana, pela cura de doenças genéticas herdadas dos pais, ou mesmo de doenças que podem ser adquiridas durante a vida, como o câncer, doenças do coração e infecções virais.

## VETORES GENÉTICOS E OS PROCESSOS DE TERAPIA GÊNICA

O desenvolvimento de novos vetores genéticos tem buscado superar os problemas encontrados nos trabalhos iniciais de terapia gênica. O vetor ideal deve ser de fácil produção, não deve gerar resposta imunológica ao vírus ou ao transgene pelo paciente, deve promover a expressão do transgene de modo eficiente e por longo tempo, além de, se possível, ter especificidade no tecido alvo. Os principais vetores testados até o momento têm sido os derivados de adenovírus e retrovírus, sendo que ambos apresentam várias limitações. Embora vetores adenovirais apresentem alta eficiência, estes induzem uma elevada resposta imunológica que reduz o tempo de expressão do transgene e praticamente impede a reaplicação em um mesmo paciente.

Pelo menos em um caso o resultado foi dramático: em 1999, a aplicação de grandes quantidades de adenovírus recombinantes provocou a morte de um jovem paciente, gerando enorme controvérsia sobre o uso de terapia gênica em seres humanos. Vetores retrovirais, por outro lado, permitem a integração do transgene no genoma da célula hospedeira, restaurando a deficiência celular de um modo que pode ser permanente. No entanto, a eficiência na produção de retrovírus recombinantes é baixa, o que limita a possibilidade de seu uso, e a inserção no genoma não impede o silenciamento posterior da expressão do transgene. Além disso, recentemente foi reportada a inativação de um proto-oncogene em linfócitos, induzindo a proliferação tumoral (leucemia) em pacientes submetidos ao tratamento com esse tipo de vírus durante três anos. Vetores derivados de vírus adenoassociados (AAV) parecem resolver alguns desses problemas, pois esses pequenos vírus não estão ligados a nenhuma doença humana, são relativamente fáceis de se obter, e pouco estimulam o sistema imunológico do paciente, aumentando o tempo de expressão do transgene. Sua produção em larga escala, no entanto,

consiste em um problema cuja solução ainda não é simples.

Sistemas de transferência gênica independentes de vírus têm sido desenvolvidos como alternativas aos problemas causados pelos vírus recombinantes. Em uma dessas abordagens, o transgene, na forma de DNA livre, é aplicado diretamente no paciente. Essas vacinas de DNA são compostas pela clonagem do gene de um antígeno proveniente de um patógeno, em um plasmídeo bacteriano. Isso possibilita obter esse plasmídeo em grande quantidade a partir do cultivo de bactérias e purificá-lo (DNA apenas). Ao ser injetado num tecido, a parte eucariótica desse plasmídeo expressa a proteína antigênica e gera uma resposta imune, de forma similar a uma vacina normal composta por antígenos protéicos. No caso das vacinas de DNA, no entanto, descobriu-se que algumas delas, além de despertar uma resposta imune que protege o indivíduo contra uma infecção futura (prevenção), podem também atenuar a sintomatologia de uma infecção em andamento, atuando como uma vacina terapêutica. Um exemplo é a ação que uma vacina de DNA, composta por um antígeno da bactéria que causa a tuberculose, tem ao combater a infecção ativa em camundongos. Como se trata da transferência de um gene novo para um tecido causando benefício terapêutico, é mais uma estratégia de terapia gênica que está prestes a ser testada em seres humanos, e com grande possibilidade de sucesso.

Os lipossomos catiônicos constituem uma categoria à parte em termos de métodos de transferência gênica, sendo até chamados de vetores não-virais. Estes são compostos por lipídeos com cabeça polar positiva e formam complexos com o DNA neutralizando a sua carga negativa, o que permite seu transporte através da membrana citoplasmática. Complexos de lipossomos e plasmídeos expressando genes que medeiam a resposta imune celular foram injetados diretamente em células tumorais de melanomas. Como resultado, observou-se inibição do crescimento do tumor e remissão parcial em parte dos pacientes. A tendência é de um aperfeiço-

amento cada vez maior da eficiência dessa metodologia.

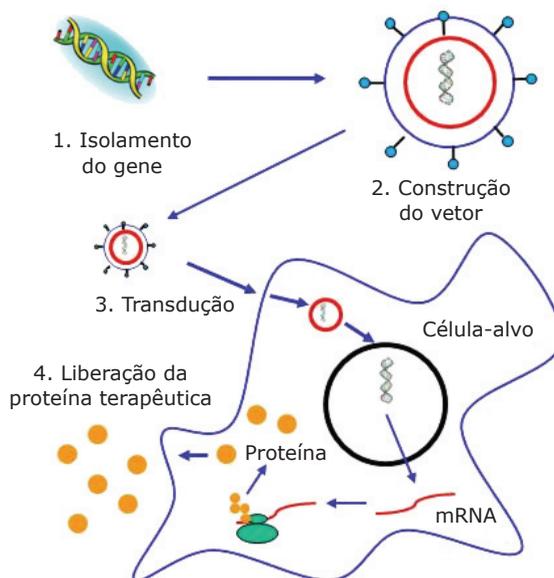
De uma forma genérica, as etapas envolvidas em um experimento de terapia gênica são: o isolamento do gene, a construção de um vetor, a transferência para células no tecido-alvo, e a produção da proteína codificada e expressa pelo gene terapêutico nessas células. A transferência do gene para células está mostrada na Figura 2.

Para introdução de genes em organismos através de terapia gênica, duas estratégias básicas podem ser utilizadas: *in vivo* e *ex vivo* (Figura 3). Na estratégia *in vivo*, vetores eficientes (como os adenovírus) podem levar o transgene diretamente ao órgão-alvo adequado (como o fígado) por aplicação direta no organismo (como a injeção endovenosa), levando à eficiente expressão do transgene. A estratégia *ex vivo* baseia-se na modificação de células (como pela infecção por um vetor retroviral) de um tecido-alvo (como os linfócitos), retiradas de um paciente e cultivadas *in vitro*. Essas células selecionadas, em geral através de uma marca de resistência a antibióticos, que são expandidas e reintroduzidas no paciente, irão expressar o gene exógeno desejado. A possibilidade de realizar protocolos *ex vivo* tem assumido perspectivas novas na associação de protocolos de terapia gênica e uso de terapia celular, através da modificação genética de células-tronco, que apresentam diferenciação em vários tecidos potenciais.

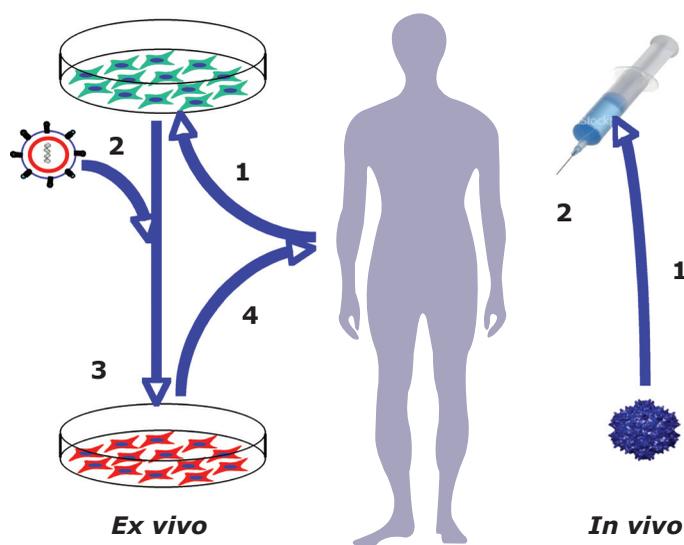
## APLICAÇÕES DA TERAPIA GÊNICA

Como discutido anteriormente, os pacientes portadores de doenças genéticas são vistos como potenciais beneficiários da terapia gênica, pois a introdução de um gene normal poderia reverter o quadro clínico. Um exemplo fácil de entender é a hemofilia, em que os indivíduos têm uma mutação em um dos genes responsáveis pela síntese de um dos fatores de coagulação. Caso esse fator seja reintroduzido no sangue, o tempo de coagulação volta ao

**FIGURA 2**  
Etapas envolvidas em um experimento de terapia gênica, exemplificado com um vetor viral



**FIGURA 3**  
Estratégias de terapia gênica *in vivo* e *ex vivo*



*Ex vivo*:

1. coleta e cultivo *in vitro* das células do paciente;
2. transdução com vetor carregando o gene terapêutico;
3. seleção e expansão das células com gene terapêutico;
4. reintrodução das células modificadas no paciente.

*In vivo*:

1. formulação apropriada do vetor que carrega o gene terapêutico;
2. injeção direta do vetor no tecido-alvo do paciente.

normal, evitando hemorragias que podem ser fatais. Os genes que codificam para os fatores VIII e IX (hemofilias A e B) foram clonados em diferentes vetores. Para que haja o benefício terapêutico é necessário que o gene seja expresso nas células de um tecido do indivíduo que possibilite a liberação do fator de coagulação no sangue. Nesse caso, as células do fígado mostraram-se apropriadas, pois esse órgão é intensamente irrigado.

Doenças genéticas adquiridas durante a vida, como o câncer, doenças do coração e infecções virais (Aids, por exemplo), no entanto, também são alvos para protocolos de terapia gênica. A idéia nesses casos é basicamente introduzir genes que possam interferir no metabolismo da célula cancerosa, bloquear a replicação viral ou simplesmente estimular o sistema de defesa imunológico, propiciando um benefício terapêutico ao paciente. Esses protocolos de terapia gênica para doenças genéticas adquiridas têm sido muito estudados dada a clara relevância que sucessos podem ter em saúde humana.

Mais de 1.300 protocolos clínicos aplicados diretamente em seres humanos (apenas em 2006, foram iniciados 97 novos protocolos), envolvendo terapia gênica, estão sendo aplicados no mundo atualmente, e podemos utilizar esse número como um parâmetro do avanço de cada estratégia

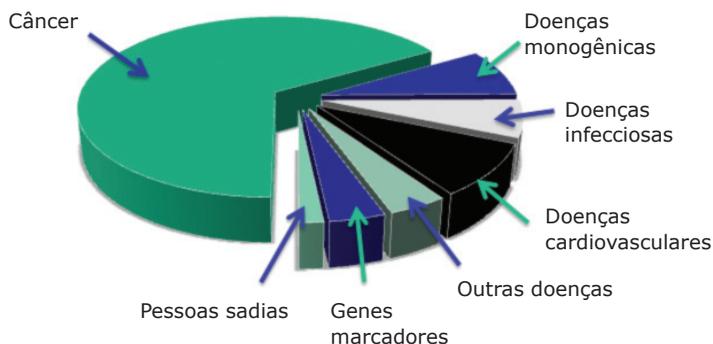
desse tipo de terapia. A revista científica *The Journal of Gene Medicine* mantém uma relação atualizada dos protocolos clínicos em humanos para consulta no site <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>, sendo a maior parte (61,2%) desses protocolos ainda correspondente a testes de fase I (objetivando apenas verificação de segurança do tratamento em poucos pacientes), enquanto apenas 32 protocolos estão em fase III, mas com chances reais de serem utilizados em saúde humana.

Esses dados, quando organizados por tipo de doença (Figura 4), indicam que atualmente temos uma predominância de protocolos clínicos voltados a tratamento de câncer, com cerca de dois terços de todos os testes (66,5%), seguido das doenças cardiovasculares, doenças monogênicas e doenças infecciosas. Ao contrário das doenças monogênicas recessivas como a hemofilia, que requerem apenas a expressão do gene funcional para a correção do estado patológico, no câncer o objetivo é a eliminação do tecido tumoral. O gene terapêutico, nesse caso, tem um caráter diferente. Ele deve levar à eliminação das células tumorais, basicamente por duas vias. Em uma dessas vias o gene é tóxico (ou gera produto tóxico) apenas para o tumor, e, em outra via, o gene busca despertar a resposta imune contra o tumor eliminando-o. Aqui temos as maiores possibilidades de aplicação da terapia gênica na clínica em curto prazo. Um bom exemplo é o gene supressor de tumores p53, que, transportado por vetores adenovirais, mostra-se efetivo, isoladamente ou em combinação com outros tratamentos como a radioterapia, para tratar diferentes tumores.

As doenças cardiovasculares, como doenças cardíacas isquêmicas, isquemia de membros, neuropatia isquêmica ou diabética, podem ser tratadas pelo estímulo à neovascularização, que leva à normalização da circulação sanguínea local. Uma estratégia de terapia gênica em especial, em que o gene do fator de crescimento de endotélio vascular é aplicado localmente, teve efeitos clínicos positivos. Daí o grande número de protocolos em andamento, cada

**FIGURA 4**

**Distribuição da aplicação de protocolos clínicos por tipo de doença**



vez mais aperfeiçoados, e uma expectativa de aplicação mais ampla também em futuro próximo.

As doenças infecciosas, dependendo do agente patogênico, podem ser vistas como doenças genéticas adquiridas, conceito mais fácil de ser entendido quando se trata de infecções virais. Esses microorganismos desenvolveram a habilidade de inserir seus genomas no interior de células do organismo hospedeiro, e nelas multiplicarem-se. Nesse processo ocorrem patologias devido à destruição dos tecidos e à reação do organismo. O desenvolvimento de genes “anti-HIV”, por exemplo, possibilitou o desenho de estratégias promissoras de terapia gênica para tratar a Aids, sendo contra esse vírus o maior número de protocolos clínicos para doenças infecciosas em andamento. A expectativa é de que em breve haja a possibilidade de inserir genes anti-HIV em células-tronco da medula óssea *in vivo*. Essas células dão origem às células do sangue, e já foram obtidos dados de que linfócitos originários de células-tronco com genes anti-HIV tornam-se resistentes à multiplicação do HIV, trazendo uma perspectiva promissora para pacientes com Aids.

Na Figura 5, é apresentada a distribuição de tipos de vetores que têm sido empregados em protocolos clínicos. Como pode ser observado, os vetores derivados de adenovírus e retrovírus continuam como os principais veículos para ensaios em seres humanos, perfazendo quase metade de todos os testes. Outros vírus bastante empregados são os derivados de vírus adenoassociados (AAV), vírus não-patogênicos, que, apesar de muito limitados no espaço disponível para o transgene, permitem a sua expressão durante bastante tempo, não induzindo resposta imunológica, e os derivados de vírus da família poxviridae (como o vaccinia, empregado em seres humanos durante mais de dois séculos em processos de imunização contra a varíola).

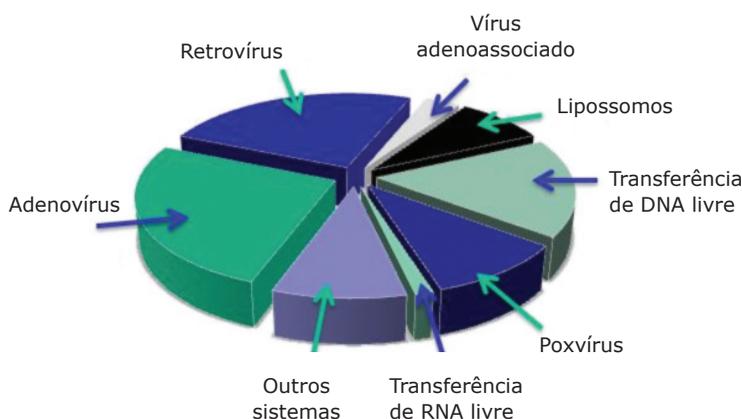
Vetores não-virais também estão se tornando populares, através de uso direto de DNA plasmidial livre ou em lipossomos. Um destaque é o uso de transferência direta de moléculas de RNA em pouco mais

de 1% dos ensaios clínicos (1,3%, Figura 5). Esse valor é ainda bastante pequeno, mas há expectativas de aumento significativo nos próximos anos à medida que se apresentarem novas propostas com o emprego de RNAi. De fato, o processo celular de interferência de RNA, ou RNAi, tem provocado uma verdadeira corrida de empresas farmacêuticas para estudar suas propriedades farmacológicas. Esse fato foi impulsionado pela facilidade de fabricação dessas moléculas, aliado às possibilidades de uso *in vivo*, e é discutido em detalhes a seguir.

## RNAi: A NOVA FACE DA TERAPIA GÊNICA

O fenômeno de silenciamento gênico a partir de moléculas de RNA dupla-fita teve seu mecanismo revelado em 1998, através de experimentos com um verme nematóide (*Caenorhabditis elegans*). Poucos anos mais tarde (2001) foi comprovada sua existência também em células de mamíferos, o que abriu enormes perspectivas tecnológicas. Basicamente, pequenas moléculas de RNA são sintetizadas nas células, a partir do seu genoma, de modo a produzir estruturas similares a grampos, formando moléculas

**FIGURA 5**  
**Distribuição dos protocolos clínicos por tipo de vetor**



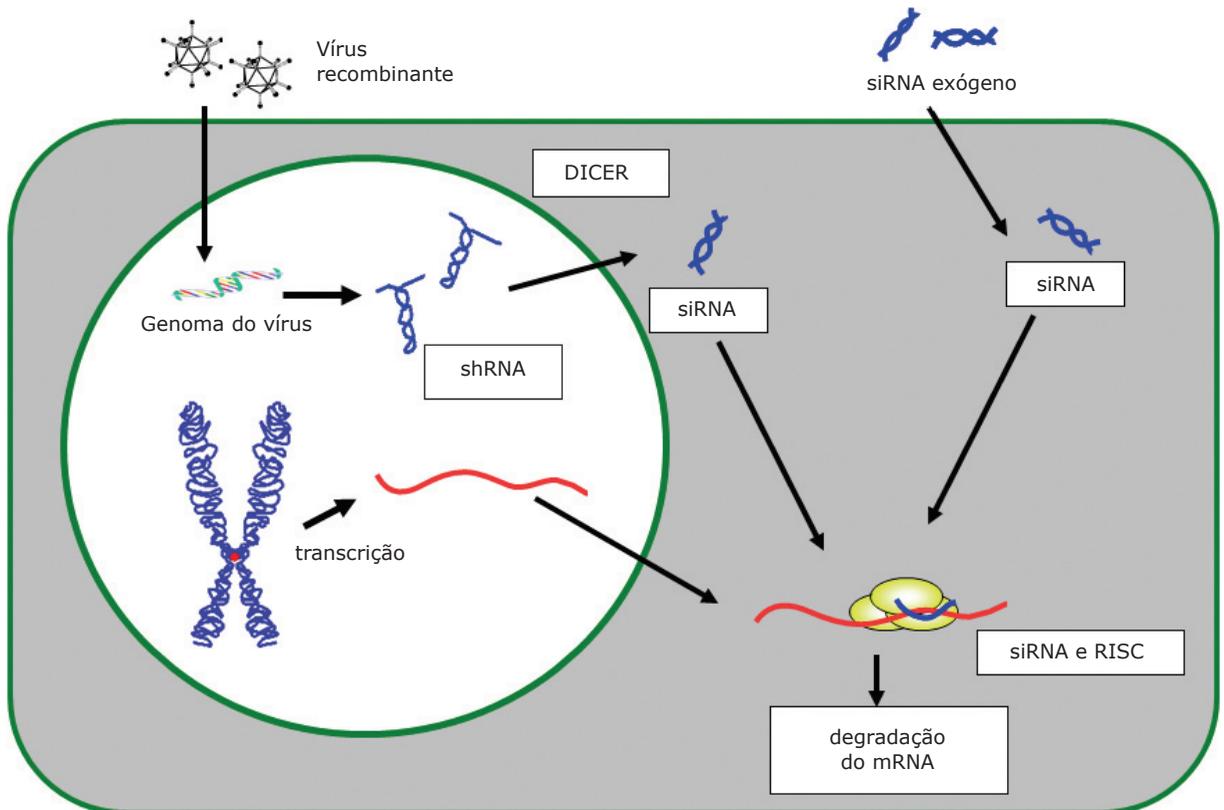
de RNA dupla-fita (ou duplexes de RNA, também conhecidos como microRNA, ou miRNA) que controlam a expressão de genes celulares, seja a partir da degradação do RNA mensageiro, seja a partir de um bloqueio da síntese protéica. Esse sistema interfere na expressão gênica das células, e por isso recebeu o nome de RNA interferência (RNAi).

A descoberta do mecanismo de RNAi mudou completamente a forma como entendemos o metabolismo de controle genético na célula humana, e também propiciou uma ferramenta poderosa para inibir genes específicos e assim determinar sua função na célula. Isso pode ser obtido pela introdução de uma pequena molécula duplex de RNA (19 a 30 pares de base) diretamente nas células em cultura, visando ao silenciamento específico do gene-alvo

a ser estudado. Essas moléculas, conhecidas como siRNA (*small interfering RNA*), devem ser complementares à seqüência do gene-alvo e podem reduzir a expressão deste em até 80%. Alternativamente, vetores (em geral derivados de vírus, como adenovírus, retrovírus ou vírus adenoassociados) podem também ser usados para entregar, no interior das células, genes que expressam uma molécula de RNA palindrômica, que pode gerar uma duplex de RNA na forma de grampo, conhecida como shRNA (do inglês *short hairpin RNA*). Como o siRNA, o shRNA tem como objetivo o silenciamento do gene-alvo em estudo, apresentando a possibilidade de um silenciamento permanente nas células, no caso de uso de retrovírus. O mecanismo de silenciamento genético por RNAi é ilustrado na Figura 6.

**FIGURA 6**

**Esquema de silenciamento gênico através do mecanismo de RNAi, seja através de vetores virais recombinantes, seja através de moléculas duplexes de siRNA. DICER e RISC são as principais enzimas envolvidas no processo que leva à degradação do RNAm**





Apesar de a descoberta do mecanismo de RNAi datar de pouco mais de 6 anos, rapidamente se demonstrou que vetores virais ou pequenas moléculas de siRNA podem atuar *in vivo*. Atualmente já foram publicados mais de 100 artigos científicos relatando o funcionamento de RNAi diretamente com experimentos em animais, alguns cujo gene-alvo do silenciamento pode trazer benefícios terapêuticos. Mais recentemente, foram iniciados protocolos clínicos em fase I (de segurança no uso em humanos), e alguns já foram concluídos, sem que se verificasse nenhum efeito tóxico. É possível que em mais alguns poucos anos seja lançado o primeiro produto farmacológico formado apenas por pequenas duplexes de RNA, que atue silenciando a expressão de um gene. Essa velocidade no desenvolvimento de um produto baseado em siRNA é espantosa e deve-se a vários fatores, incluindo os extensos trabalhos anteriores para terapia gênica e a alta eficiência dessas moléculas na modulação da expressão gênica.

De fato, vários são os problemas de saúde que resultam de expressão aumentada de um ou mais genes, entre eles, tumores, hipercolesterolemia e infecções virais. E esses alvos têm sido extensivamente investigados em trabalhos com células e em animais. As estratégias variam pelo uso direto de duplexes de RNA (siRNA) ou vetores virais (shRNA), e pela forma de aplicação nos animais, dependendo do objetivo do trabalho. Moléculas pequenas e artificiais de siRNA estão se tornando cada vez mais populares pela versatilidade e facilidade na sua produção e introdução em células ou *in vivo*. Além disso, são consideradas como drogas pequenas e assim poderão ser usadas em pouco tempo como produtos farmacêuticos comuns, podem ser introduzidas diretamente ou através de lipossomos, sem as questões de biossegurança normalmente levantadas para vetores virais.

Essas moléculas estão sendo testadas a partir de aplicações que podem ser intravenosas (sistêmicas), mas também podem ser direcionadas a tecidos especí-

ficos. Aplicações intra-oculares têm tido bastante interesse, visando à obtenção de terapia a doenças genéticas associadas no olho. Destacam-se estudos de inibição do gene VEGF (*vascular endothelial growth factor*), que pode promover vascularização próxima à retina, o que está associado à doença de degeneração macular relacionada à idade (AMD, do inglês *age-related macular degeneration*), causando perda de visão em milhões de idosos no mundo inteiro. Várias empresas farmacêuticas já iniciaram protocolos clínicos de fase I com humanos, sendo que pelo menos alguns desses já estão recrutando pacientes para iniciar os de fase II. Os resultados têm sido animadores.

Resultados promissores, e surpreendentes, também têm sido obtidos com a aplicação de moléculas de siRNA através de inalação com administração intranasal, tendo como alvo doenças respiratórias. Esses estudos têm se mostrado eficientes na inibição de vírus que agridem o sistema respiratório, tais como o vírus respiratório sincicial (RSV, que já está sendo testado em protocolo clínico em fase I) e mesmo o vírus influenza H5N1, que provoca a temida gripe aviária.

Outros alvos para testes com RNAi incluem a redução da apolipoproteína B (APOB) no fígado, o que em macacos resultou em redução de colesterol no sangue. Vários vírus mortais, como hepatite B, hepatite C, rotavírus e HIV (Aids), também têm sido alvos para terapia com siRNA, também com resultados promissores. Silenciamento gênico através do mecanismo de RNAi também tem sido proposto como possível terapia para vários tipos diferentes de tumores. Os alvos para combate ao câncer envolvem uma grande quantidade de vias: oncogenes, mediadores de ciclo celular e apoptose, genes envolvidos em degradação e estabilidade protéica, angiogênese, moléculas relacionadas à invasão metastática e adesão celular. Além disso, siRNA também pode auxiliar no tratamento com radiação ionizante e agentes quimioterápicos.



## MUITAS ESPERANÇAS PARA A TERAPIA GÊNICA

Durante as décadas de 1980 e 1990, artigos sobre terapia gênica anunciavam uma nova revolução da medicina. Apesar de alguns resultados positivos terem sido alcançados, as dificuldades encontradas e os problemas criados, sobretudo pela introdução de vírus recombinantes em organismos, infelizmente, não permitiram que essa revolução ocorresse como previsto. Essa frustração, no entanto, tem dado lugar a um trabalho cada vez mais consistente, com protocolos clínicos sendo realizados de modo cada vez mais direcionado, e com boas perspectivas. Além disso, o conhecimento acumulado com os experimentos de terapia gênica tem servido de base para novas estratégias e uso de novas ferramentas, como é o caso de protocolos com RNAi. É provável que as várias estratégias possam

ser úteis de acordo com o objetivo terapêutico a ser alcançado, sendo que em alguns casos a terapia gênica deve ser usada em combinação com protocolos mais clássicos, de modo a garantir, se não a cura, pelo menos uma melhoria de qualidade de vida de pacientes que hoje padecem de doenças genéticas herdadas ou adquiridas.

Os avanços recentes estão sem dúvida fazendo renascer as perspectivas que eram esperadas anteriormente, mas os sucessos devem ser observados com otimismo cauteloso, e ainda requerem intenso trabalho de pesquisa. Temos convicção de que o empenho da comunidade acadêmica, que estamos testemunhando, trará mais aplicações bem-sucedidas da terapia gênica e que esta deve se firmar como importante ferramenta na prática clínica de um futuro relativamente próximo. Esperamos que o Brasil possa atuar como participante ativo nessas pesquisas, pois tem condições de realizar contribuições significativas, e ampliar seu impacto na medicina experimental.

---

### BIBLIOGRAFIA

MIR, Luis (org.). *Genômica: Ciências da Vida*. São Paulo, Atheneu, 2004.

MORALES, Marcelo M. (ed.). *Terapias Avançadas: Células-tronco, Terapia Gênica e Nanotecnologia Aplicada à Saúde*. São Paulo, Atheneu, 2007.

VENTURA, A. M. "Terapia Gênica Utilizando Vetores Virais", in Luiz Rachid Trabulsi e Flávio Alterthum (eds.). *Microbiologia*. 4ª ed. São Paulo, Atheneu, pp. 573-9.

### Site

<http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/>.

---