

## Saúde



PRATO COMPLETO

Ciência cria arroz com carne 'fake'

Versão produzida em laboratório tem proteína animal combinada ao cereal



## TESOURA AFIADA

# Terapia que 'corta o DNA' é a próxima revolução no combate a doenças genéticas

BERNARDO YONESHIGUE

bernardo.yoneshigue@globo.com.br

Apenas 12 anos se passaram desde que uma dupla de cientistas descobriu as tesouras genéticas CRISPR, que conseguem fazer edições precisas no DNA de qualquer ser vivo. O tempo pode parecer curto, mas já foi suficiente para a criação de terapias, em testes, para câncer, diabetes, colesterol alto, cegueira genética, infecção pelo HIV e uma série de outros diagnósticos.

O potencial rendeu o Nobel de Química às pesquisadoras em 2020, quando Claes Gustafsson, presidente do comitê responsável pelo prêmio, disse que a ferramenta "não só revolucionou a ciência básica, como também levará a novos tratamentos médicos inovadores".

— É possível pensar em intervir em genes que aumentam a predisposição para o Alzheimer, por exemplo. Editá-los e fazer com que eles sejam diferentes. Esse é um exemplo de milhões de coisas que poderão ser feitas no futuro — diz o doutor em Genética pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) Salmo Raskin, diretor do Centro de Aconselhamento e Laboratório Genética, em Curitiba, embora pondere:

— Serão tratamentos em princípio espetaculares, mas muito caros, na casa dos milhões. Então ainda é uma alternativa que vai ficar muito inacessível no início, principalmente no Brasil e outros países de menor renda.

Ainda assim, o movimento de levar o CRISPR da bancada dos laboratórios para a prática clínica já começou. No ano passado, a primeira terapia do tipo foi aprovada no mundo, nos EUA e no Reino Unido, destinada à anemia falciforme.

A doença, caracterizada por um erro genético que afeta a produção da hemoglobina, causa dores intensas e conta com formas limitadas de tratamento. Nos testes, porém, a novidade levou 97% dos pacientes a não relatarem dores 12 meses após a terapia. Com o acompanhamento mais longo, será possível dizer se foram curados.

— Existe uma produção de hemoglobina durante a fase fetal que é interrompida graças a um gene chamado BCL11A. No novo tratamento, o CRISPR "recorta" esse gene para que essa hemoglobina volte a ser produzida nos pacientes e compense a deficiência — explica Raskin.



Um dos desafios que torna as terapias tão custosas é que o método aprovado para anemia falciforme é chamado de ex vivo, quando a edição é feita fora do corpo do paciente. Nela, as células são retiradas, passam pela edição genética e depois são reintroduzidas. É como um transplante, demandando uma estrutura complexa.

## PRECAUÇÕES

Mas cientistas têm avançado em desenvolver métodos que sejam in vivo, ou seja, que o CRISPR seja introduzido no corpo do paciente, como por meio de uma injeção, e ele alcance as células necessárias para editar o local específico do código genético.

— O difícil é garantir que ele vai corrigir apenas o local que está errado, que não vai ter o que chamamos de "fora de alvo", ou seja, causar uma mutação fora do lugar que eu preciso. Se eu quebro um gene que controla o câncer, por exemplo, posso causar um tumor tentando tratar uma

doença. É um grande medo, e ao fazer o CRISPR ex vivo conseguimos checar o que foi feito antes de reintroduzir a célula no paciente — explica Guilherme Lopes Yamamoto, coordenador de bioinformática do Centro de Pesquisas sobre o Genoma Humano e Células Tronco da Universidade de São Paulo (USP) e head de inovação do laboratório Dasa Genômica.

Ainda assim, dados de estudos clínicos iniciais têm indicado resultados animadores. Em novembro, a empresa de biotecnologia Verve Therapeutics anunciou que, num experimento de fase 1 com dez pessoas com uma forma genética de colesterol alto, a injeção única com CRISPR in vivo conseguiu reduzir os níveis de forma aparentemente permanente.

Após injetada no paciente, cápsulas de lipídios com a tecnologia viajaram até o fígado, onde liberaram as tesouras genéticas para editar o DNA das células. Lá, desativaram a produção do gene PCSK9, li-

gado ao aumento do colesterol. O tratamento foi considerado seguro e os testes seguirão.

Um mês antes, a Excision BioTherapeutics divulgou que, também num ensaio de fase 1, três participantes receberam um tratamento in vivo de CRISPR para infecção do HIV. O objetivo é que as tesouras encontrem as formas adormecidas do vírus que circulam no organismo, e causam a infecção crônica, e recortem o DNA delas para que deixem de se replicar. Assim, eventualmente, o paciente eliminaria todo o HIV presente no corpo. A terapia também foi considerada segura, e os participantes serão acompanhados para avaliar a carga viral a longo prazo.

Existem testes ainda para editar células imunes de pacientes com diabetes e fazer com que elas parem de atacar a produção de insulina do organismo; para amaiore

congenita de Leber, a cegueira infantil hereditária mais comum e para alguns tipos de câncer.

O potencial da edição genética pode assustar — já que ainda não se determinou o limite dessas alterações no DNA. Em 2018, um pesquisador chinês foi preso após ter usado o CRISPR em dois embriões para retirar o gene que expressa a proteína CCR5, que o HIV utiliza para infectar a célula. Com isso, os bebês seriam imunes ao vírus.

— Isso teve uma repercussão muito grande na comunidade, várias sociedades científicas recomendaram que é contraindicada a alteração de embriões. É nessa hora que a ética entra e que começamos a sair da área de saúde. Em teoria, é para mexermos no que é doença, e não variações da normalidade, mas até isso é visto de forma muito

diferente em cada cultura — explica Yamamoto.

A possibilidade de editar o DNA é uma nova face de um campo que já avançava de forma significativa na medicina: o das terapias genéticas. A diferença é que, até então, não era possível recortar uma parte do DNA, apenas entregar um gene funcional dentro de uma célula. Ainda assim, com avanços antes impensáveis, como as chamadas terapias CAR-T Cell para alguns cânceres hematológicos.

— Nós retiramos células do sistema imunológico do paciente e adicionamos um elemento que se incorpora no DNA delas e faz com que elas passem a expressar um receptor que reconhece o tumor. Depois, essas células são reintroduzidas e passam a provocar a morte das células tumorais. É uma técnica que consegue curar aproximadamente 40%, 50% dos casos — conta Jayr Schmidt Filho, líder do Centro de Referência em Neoplasias Hematológicas do A.C. Camargo Cancer Center, em São Paulo, que realiza procedimentos CAR-T Cell.

— Mas há limitações. Uma delas é que alguns genes são muito grandes para cabem no meio utilizado para o transporte até as células — geralmente vírus inofensivos. Já o CRISPR, além de caber dentro dos vírus, espera-se que tenha um desempenho melhor em atingir o objetivo devido à sua especificidade em conseguir recortar o ponto exato desejado pelos médicos. Uma série de estudos têm abordado como essa edição pode aumentar a eficácia das terapias CAR-T Cell.

## LIMITAÇÕES

Muitas outras doenças além do câncer têm sido beneficiadas por essas terapias. Seis crianças que nasceram com surdez congênita passaram a escutar nos testes após o tratamento. Mas há limitações. Uma delas é que alguns genes são muito grandes para cabem no meio utilizado para o transporte até as células — geralmente vírus inofensivos.

Já o CRISPR, além de caber dentro dos vírus, espera-se que tenha um desempenho melhor em atingir o objetivo devido à sua especificidade em conseguir recortar o ponto exato desejado pelos médicos. Uma série de estudos têm abordado como essa edição pode aumentar a eficácia das terapias CAR-T Cell.

Ainda em 2017, um deles, na revista científica Nature, mostrou que o uso do CRISPR para preparar o CAR-T Cell tornou a terapia mais eficaz na morte das células cancerígenas em um modelo de leucemia em camundongos.

Há ainda a expectativa de que o CRISPR ajude a resolver um dos grandes problemas na expansão do CAR-T Cell hoje, que é o fato de o processo utilizar as próprias células do indivíduo. Para o futuro, a ideia é produzir células universais, com um produto "já pronto", explica Schmidt.

ANDRÉ MELO