



Medicamentos baseados em CRISPR: um salto gigante para a humanidade

Casgevy é o primeiro medicamento baseado em CRISPR a passar pelo processo de aprovação, praticamente curando a anemia falciforme, e está a abrir caminho para medicamentos semelhantes destinados a outras doenças. Será a doença de Huntington a próxima?

Editado por [Dr Rachel Harding](#) | 26 de Fevereiro de 2024

Escrito por [Dr Sarah Hernandez](#) | Traduzido por [Madalena Esteves](#)

Publicado originalmente a 14 de Fevereiro de 2024

É provável que já tenha ouvido falar do CRISPR. Por esta altura, também já deve ter ouvido falar que o CRISPR foi utilizado para criar um novo tratamento revolucionário para a anemia falciforme. Apenas 4 anos após a atribuição do Prémio Nobel pela descoberta do CRISPR, temos um tratamento aprovado que utiliza esta tecnologia. Isto pode levá-lo a perguntar-se se esta abordagem está a ser utilizada na investigação da doença de Huntington (DH) e quando é que um medicamento semelhante para a DH poderá chegar à clínica. Vamos falar sobre isso!

As tesouras genéticas transformam a ciência

CRISPR é a abreviatura de “clustered regularly interspaced short palindromic repeats” (repetições palindrómicas curtas agrupadas e regularmente intercaladas) - um nome difícil! É essencialmente um termo científico que designa cadeias curtas de letras de ADN que interrompem partes repetidas do código genético. Estas chamadas interrupções de sequência CRISPR foram observadas pela primeira vez em bactérias. As cadeias únicas de letras de ADN que compõem estas sequências parecem ter vindo de vírus, que os cientistas pensam poderem fazer parte de um sistema imunitário que protege as bactérias contra vírus que tenham encontrado anteriormente.



Podemos pensar no sistema CRISPR como uma tesoura genética. Para editar com o CRISPR, é adicionado um pedaço de código genético e uma proteína que faz o corte. O código genético diz à tesoura onde cortar. Voilà!

O verdadeiro molho secreto que transformou o CRISPR numa ferramenta poderosa com potencial para tratar muitas doenças são as proteínas chamadas Cas - proteínas de “sequência associada ao CRISPR”. Se o sistema CRISPR no seu conjunto for considerado como uma “tesoura genética”, as proteínas Cas são a própria tesoura - são a enzima que efetivamente corta o ADN. As sequências CRISPR são o guia que indica onde o ADN deve ser cortado. Por esta descoberta em 2012, as Drs. Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna ganharam o Prémio Nobel da Química em 2020 pela utilização do sistema CRISPR /Cas para editar o ADN com precisão. Uma equipa Nobel só de mulheres!

O sistema CRISPR não foi a primeira ferramenta que permitiu aos investigadores cortar o ADN, mas vendeu como pãezinhos quentes nos laboratórios de investigação em todo o mundo porque era mais fácil, mais barato e mais preciso. Ter um sistema fácil de usar para editar o ADN com precisão revolucionou a forma como os investigadores trabalham no laboratório. Não só pode ser utilizado para ativar ou desativar genes, como também pode editar o código de letras do ADN. Isto é muito promissor para doenças genéticas como a DH, em que as alterações no código de letras do ADN são a causa principal da doença.

Tratar a anemia falciforme com o CRISPR

Quando os cientistas perceberam como era fácil editar o ADN com o sistema CRISPR, muitas empresas começaram a trabalhar com esta tecnologia para combater várias doenças. Então, porque é que o primeiro tratamento aprovado com base no CRISPR se centrou na anemia falciforme e o que é isto exatamente? Em primeiro lugar, vamos focar-nos no que é a anemia falciforme.

A anemia falciforme é uma doença do sangue que dá aos glóbulos vermelhos uma forma de foice, como a letra “C”. Geneticamente, esta doença é causada pela mutação de um gene chamado hemoglobina, que permite aos glóbulos vermelhos reter o oxigénio. Se os glóbulos vermelhos não transportarem o oxigénio para as partes do corpo onde ele é necessário, isso pode levar a um enfarte. Os glóbulos vermelhos em forma de foice ficam

todos aglomerados, levando ao entupimento dos vasos sanguíneos. Com menos glóbulos vermelhos, as pessoas com esta doença são anémicas, têm inchaço das mãos e dos pés e fadiga extrema. A anemia falciforme é herdada de forma recessiva. Isto significa que ambos os pais têm de ter uma cópia defeituosa do gene para transmitir a doença aos filhos, que têm 25% de hipóteses de herdar a doença.

As empresas de descoberta de medicamentos que procuram uma forma de utilizar o CRISPR na clínica centraram-se na anemia falciforme por várias razões:

- **1) A causa genética é conhecida.** A anemia falciforme foi descrita pela primeira vez em 1870. A hemoglobina como causa foi registada pela primeira vez em 1927 e a base genética foi descrita pela primeira vez em 1949. Portanto, tem uma longa história!
- **2) A cura já é conhecida!** O aumento dos níveis de hemoglobina essencialmente elimina os sintomas da doença. Por isso, as empresas já sabiam o que tinham de fazer para tratar a doença.
- **3) Afecta os glóbulos vermelhos**, que só vivem cerca de 120 dias e o corpo está constantemente a produzir novos glóbulos. Para além disso, os glóbulos vermelhos são produzidos na medula óssea. Os transplantes de medula óssea têm uma longa história médica e estão bem estudados.
- **4) A edição genética pode ser feita fora do corpo.** Uma vez que os transplantes de medula óssea têm sido bem sucedidos noutras aplicações, os investigadores planearam retirar células estaminais da medula óssea, tratá-las com a tecnologia CRISPR e depois voltar a inseri-las. Esta é uma abordagem de menor risco do que o tratamento de células ainda dentro do corpo, porque poderiam recomeçar se algo corresse mal com o processo de edição CRISPR, e ninguém seria prejudicado.

Como actua o medicamento

«Qualquer doença com uma causa genética conhecida é candidata a uma abordagem CRISPR. Isto inclui a DH.»

Com uma doença seleccionada, a CRISPR Therapeutics e a Vertex Pharmaceuticals testaram o seu primeiro tratamento baseado em CRISPR para a anemia falciforme numa pessoa em 2019. O medicamento, Casgevy, foi aprovado no Reino Unido e nos Estados Unidos em novembro e dezembro de 2023, respetivamente.

Uma vez identificado o doente, são retiradas células estaminais da medula óssea. Estas são levadas para um laboratório onde são editadas utilizando a terapia CRISPR. Esta edição modifica o gene defeituoso da hemoglobina que impede os glóbulos vermelhos de manterem a sua forma e transportarem oxigénio. Após a edição, as células têm de ser

“cultivadas” em laboratório - essencialmente, os cientistas alimentam-nas com nutrientes e vigiam-nas de perto para cuidar delas enquanto se multiplicam, permitindo que as poucas células editadas se dividam em muitas células.

Com as células tratadas com Casgevy na mão, as células são depois devolvidas ao doente através de uma perfusão. Agora, as células tratadas com Casgevy podem ligar-se e transformar-se de células estaminais para glóbulos vermelhos, produzindo novas células com a versão corrigida da hemoglobina.

O bom, o mau, e o vilão

Como acontece com todos os medicamentos, há prós e contras. O pró aqui (e é um dos grandes) é que este é o primeiro tratamento vitalício e de dose única para a anemia falciforme! O Casgevy é essencialmente uma cura para a anemia falciforme, o que é um feito fantástico para esta comunidade. No entanto, mesmo quando um medicamento é o primeiro ou o melhor da sua classe, pode ter grandes inconvenientes. Neste caso, o Casgevy é complexo de fabricar, terá um lançamento lento e é muito caro.

A edição e o crescimento das células estaminais da medula óssea têm de ser feitos em instalações específicas com regras de fabrico muito rigorosas. Estas regras também exigem cientistas com formação e competências muito específicas. Este facto reduz a rapidez com que o tratamento pode ser produzido e aumenta os custos associados ao medicamento. O tratamento global demora cerca de 6 meses.

Antes da infusão das células tratadas com Casgevy, o doente tem de ser submetido a uma dose elevada de quimioterapia para se preparar para receber o tratamento. Este tratamento pode causar muitos efeitos secundários, como exaustão, queda de cabelo e náuseas. A quimioterapia é necessária para remover as células estaminais do sangue que restam na medula óssea. Com a eliminação das células sanguíneas antigas, apenas as células tratadas com Casgevy serão capazes de produzir novos glóbulos vermelhos.

Existem limitações quanto à rapidez com que este tipo de tratamento pode ser implementado. Por exemplo, nos Estados Unidos, são atualmente realizados cerca de 25.000 transplantes de medula óssea por ano, mas existem 100.000 pessoas que vivem com anemia falciforme nos EUA. Os actuais transplantes continuarão a ter de ser realizados *juntamente* com os novos tratamentos Casgevy. Por isso, há um problema com o aumento da escala deste tratamento e com a capacidade de o adicionar ao sistema atual.

Por último, e talvez o mais importante para muitas pessoas, o Casgevy é muito caro. Com o intenso processamento que o Casgevy exige, tem um preço elevado - 2,2 milhões de dólares, segundo a Vertex. É provável que os preços elevados sejam a norma para os medicamentos de administração única.

Com tudo isto em mente, o Casgevy continua a ser um enorme salto em frente para a comunidade da anemia falciforme e para a ciência em geral. A primeira doente a ser tratada no ensaio clínico de 2019 ia ao hospital de 4 em 4 ou de 6 em 6 semanas para receber transfusões de sangue e os seus filhos começaram a ter dificuldades na escola porque estavam preocupados com a possibilidade de ela morrer se não recebesse tratamento. Após o tratamento com Casgevy, ela já não precisa de transfusões de sangue e as suas contagens sanguíneas estão estabilizadas; está essencialmente curada.

Em que ponto estão os tratamentos baseados em CRISPR para a DH?



A anemia falciforme faz com que os glóbulos vermelhos adotem uma forma de "C" ou de foice. As pessoas com esta doença carecem de uma proteína que dá aos glóbulos vermelhos uma forma rígida que os ajuda a transportar oxigénio por todo o corpo. Transportar menos oxigénio significa que as pessoas com anemia falciforme têm menos glóbulos vermelhos e podem vir a ter vasos sanguíneos obstruídos e, potencialmente, um enfarte.

A anemia falciforme e outras doenças do sangue não são as únicas doenças que as empresas farmacêuticas estão a considerar para tratamentos baseados em CRISPR. Qualquer doença com uma causa genética conhecida é candidata a uma abordagem CRISPR. Isto inclui a DH.

Atualmente, está a ser feito muito trabalho em células e modelos animais para testar terapias CRISPR que visam vários aspectos da DH. Alguns investigadores estão a atacar diretamente o gene HTT que causa a DH, enquanto outros estão a atacar genes modificadores que controlam a idade de início da doença. Ter uma diversidade de abordagens é ótimo!

Existem também empresas farmacêuticas que se comprometeram a utilizar uma abordagem baseada em CRISPR para o tratamento da DH. A Life Edit Therapeutics é uma empresa que está a trabalhar no sentido de utilizar vírus inofensivos para fornecer

maquinaria CRISPR que terá como alvo apenas a cópia expandida do HTT para diminuir a sua expressão. Até ao momento, testaram esta técnica em diferentes tipos de ratinhos que servem de modelo à DH e analisaram diferentes doses de medicamentos. Embora muitas pessoas estejam atualmente a trabalhar em tratamentos baseados em CRISPR para a DH, nenhum deles está atualmente em ensaios clínicos.

Por que é que os ensaios CRISPR para a DH não estão agora na clínica?

A aprovação comercial de um medicamento baseado em CRISPR abre caminho a medicamentos semelhantes para outras doenças, como a DH. No entanto, tratar uma doença do sangue é muito diferente de tratar uma doença que afecta principalmente o cérebro. Há muitos aspectos da anemia falciforme que a tornam a candidata perfeita para o primeiro medicamento baseado em CRISPR. A outra face da moeda é que há muitos aspectos da DH que a tornam uma doença difícil de tratar com CRISPR.

Uma das principais diferenças é que a anemia falciforme afecta os glóbulos vermelhos do sangue, enquanto a DH afecta principalmente as células cerebrais. As células sanguíneas são de fácil acesso e a amostragem de sangue pode ser usada para informar os médicos se a edição foi bem sucedida. As células cerebrais não podem ser amostradas para se ter uma ideia de como está a correr o tratamento.

A anemia falciforme afecta a medula óssea, que é comparativamente fácil de manipular e existem muitos precedentes de transplantes de medula óssea bem sucedidos. A DH afecta o cérebro, o que requer procedimentos invasivos para ter acesso e não temos um precedente semelhante para um tratamento bem sucedido do cérebro.

As células falciformes são causadas pela falta de uma proteína, que muitos estudos demonstraram que pode ser adicionada para eliminar os sintomas. Ainda não sabemos o que pode eliminar os sintomas da DH. Os investigadores também têm de ponderar se o objetivo é atingir ambas as cópias da HTT ou apenas a cópia expandida.

Embora este seja um enorme avanço na utilização do CRISPR para tratar doenças, também queremos gerir as expectativas sobre quando é que os tratamentos baseados no CRISPR estarão disponíveis para a DH. As empresas começaram por procurar a fruta mais fácil com a anemia falciforme. No entanto, nada disto quer dizer que o CRISPR não vai funcionar na DH! No papel, esta é uma óptima estratégia, a DH encaixa-se nos requisitos genéticos para um tratamento deste tipo e os cientistas adoram um bom desafio. Os tratamentos baseados em CRISPR para doenças cerebrais estão certamente a dirigir-se para a clínica, mas temos vários outros obstáculos a ultrapassar antes de poderem ser aplicados à DH.

Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar. [Para mais informações sobre a nossa política de divulgação, veja a nossa FAQ...](#)

GLOSSÁRIO

Células estaminais Células que se conseguem dividir em células de diferentes tipos

Ensaio clínico Experiências, planejadas com todos os cuidados, que são desenhadas de forma a responder a questões específicas sobre como um fármaco afeta seres humanos.

medula óssea A substância viscosa no meio dos ossos, que produz células sanguíneas. Quando ingerida, dá aos cães uma pelagem saudável e vitalidade

terapias tratamentos

CRISPR Um sistema para edição de ADN de forma precisa

HTT uma abreviação para o gene que causa a doença de Huntington. O mesmo gene é também chamado DH e IT-15

Cas A parte de um sistema de edição de genes que corta o ADN. É um tipo de proteína chamada nuclease. Cas é a abreviatura de "CRISPR-associado".

© HDBuzz 2011-2024. Os conteúdos do HDBuzz são de partilha livre, sob uma Licença Creative Commons Atribuição-Compartilha Igual 3.0 Não Adaptada .

O HDBuzz não é um recurso de aconselhamento médico. Para mais informações, visite hdbuzz.net

Criado a 11 de Março de 2024— Descarregado de <https://pt.hdbuzz.net/356>

Parte do texto desta página ainda não foi traduzido. É mostrado no idioma original. Estamos a trabalhar para traduzir todos os conteúdos o mais brevemente possível.