

# FUNDAMENTOS DA TERAPIA GÊNICA: EXPLORANDO AS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS DA REVOLUÇÃO GENÉTICA

*Data de submissão: 06/12/2024*

*Data de aceite: 02/01/2025*

### **Ana Clara Sales de Oliveira Otaviano**

Programa de Pós-Graduação em  
Biomedicina Translacional, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro.  
Laboratório de Genética, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/6241212817934080>

### **Nathália da Silva Alves**

Programa de Pós-Graduação em  
Biomedicina Translacional, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro.  
Laboratório de Genética, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/8877758980622216>

### **Yasmin Dos Santos Silva Rodrigues da Costa**

Programa de Pós-Graduação em  
Biomedicina Translacional, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro.  
Laboratório de Genética, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/3598619902295172>

### **Tamara Silva**

Laboratório de Genética, Universidade  
Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/5783576081975199>

### **Ana Carolina Proença da Fonseca**

Laboratório de Genética Humana /  
Laboratório de Imunofarmacologia,  
Instituto Oswaldo Cruz, Fundação  
Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Programa  
de Pós-Graduação em Biomedicina  
Translacional, Universidade Grande Rio/  
Afya, Rio de Janeiro. Laboratório de  
Genética, Universidade Grande Rio/Afya,  
Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/1794323070101460>

**RESUMO:** A terapia gênica é uma abordagem inovadora para tratar doenças genéticas e outras condições médicas, oferecendo tratamento potencialmente curativo para doenças que antes eram consideradas incuráveis ou difíceis de controlar. Atualmente existem quatro tipos básicos de terapia gênica: suplementação, silenciamento, substituição e edição. A terapia gênica pode ser feita utilizando diferentes técnicas, como vetores virais, vetores bacterianos, RNA de interferência e até mesmo CRISPR-Cas9. Uma das principais vantagens desse tipo de abordagem é que em comparação com as opções de tratamento convencionais, que devem requerer repetidas infusões, a terapia

gênica pode resolver diretamente a causa genética de determinada condição, eliminando a necessidade de medicamentos e terapias contínuas. Apesar dos grandes avanços que vem sendo conquistados nessa área, ainda existem dificuldades que devem ser superadas como a possibilidade de gerar um efeito não desejado (*off-target*) e o acesso limitado a esse tipo de abordagem terapêutica para a maioria da população mundial. Dessa forma, mesmo com os benefícios da terapia gênica, abrindo um grande leque de possibilidades para condições que antes seriam permanentes, mais estudos são necessários para compreender os efeitos que poderiam ocorrer *off-target*, além da necessidade de buscar formas de reduzir os custos de produção e facilitar o acesso para países menos desenvolvidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapia gênica. Doenças genéticas. CRISPR-Cas9. Vetores. Edição gênica.

**ABSTRACT:** Gene therapy is an innovative approach for treating genetic diseases and other medical conditions, offering potentially curative solutions for diseases previously considered incurable or difficult to manage. Currently, there are four primary types of gene therapy: supplementation, silencing, replacement, and editing. Gene therapy can be conducted using various techniques, such as viral vectors, bacterial vectors, RNA interference, and CRISPR-Cas9. One of the main advantages of this approach is its ability to address the genetic root cause of a condition, eliminating the need for ongoing medications and therapies, unlike conventional treatments that often require repeated infusions. Despite significant advancements in this field, challenges remain, such as the risk of unintended effects (off-target effects) and limited access to this type of therapeutic approach for the majority of the world's population. Thus, while gene therapy opens up vast possibilities for treating conditions once considered permanent, further studies are necessary to better understand and mitigate off-target effects. Additionally, efforts to reduce production costs and improve accessibility in less developed countries are essential to ensure the broader availability of these groundbreaking treatments.

**KEYWORDS:** Gene therapy. Genetic diseases. CRISPR-Cas9. Vectors. Gene editing.

## 1 | HISTÓRICO DA TERAPIA GÊNICA

A terapia genética é uma abordagem inovadora que vem sendo utilizada como tratamento para diversas doenças genéticas e outras condições médicas que envolvem a inserção, remoção ou modificação de material genético nas células de um paciente. Esta técnica tem o potencial de oferecer tratamentos curativos para doenças que antes eram consideradas incuráveis ou difíceis de controlar (Gonçalves e Paiva, 2017). O princípio básico da terapia genética é corrigir a causa subjacente de uma doença em vez de apenas tratar seus sintomas. Esse objetivo pode ser alcançado pela introdução de genes funcionais que substituem genes defeituosos ou pela interrupção ou modificação da expressão de genes causadores de doenças (Alhakamy; Curiel; Berkland, 2021).

Desde seus primeiros experimentos no ano de 1970, essa terapia evoluiu significativamente, culminando em avanços recentes que destacam seu potencial transformador. No início da década de 70, o conceito de terapia genética foi aperfeiçoado à

medida que os avanços na biologia molecular forneciam uma compreensão mais profunda dos genes e suas funções. Um marco significativo no avanço da terapia ocorreu em 1990, quando a primeira aplicação clínica bem-sucedida foi realizada em um paciente com deficiência de adenosina desaminase (ADA), uma condição que leva à imunodeficiência grave. Esta intervenção inovadora demonstrou o potencial da terapia genética no tratamento de doenças hereditárias graves (Arjmand *et al.*, 2020).

A terapia genética passou por inúmeras descobertas e avanços ao longo de sua história. Na década de 2000, o desenvolvimento da técnica CRISPR-Cas9 revolucionou a capacidade de modificar genes com precisão e eficiência, fornecendo uma ferramenta poderosa para alteração genética (Liu *et al.*, 2023). Além disso, o progresso no desenvolvimento de vetores virais mais seguros e potentes, como lentivírus e vetores adenovirais, permitiu uma entrega mais eficaz de genes terapêuticos (Dunbar *et al.*, 2018).

O campo da terapia genética está avançando rapidamente, com inúmeros esforços de pesquisa e ensaios clínicos em andamento. A aprovação dessas terapias para condições como Atrofia Muscular Espinhal e Amaurose Congênita de Leber (forma específica de cegueira hereditária) demonstra o progresso e o potencial dessa abordagem. No entanto, barreiras significativas permanecem, incluindo questões éticas, econômicas e logísticas relacionadas à fabricação e distribuição desses tratamentos. Pesquisas contínuas e o desenvolvimento de novas tecnologias são essenciais para superar esses desafios e melhorar ainda mais o impacto da terapia genética na edição de genes específicos (Chen *et al.*, 2020).

Existem quatro tipos básicos de terapia genética: suplementação, silenciamento, substituição e edição (Malech; Garabedian; Hsieh, 2022). A suplementação genética envolve a introdução de uma cópia funcional de um gene para compensar uma versão defeituosa ou ausente no corpo do paciente. Esse método é frequentemente usado para tratar doenças causadas por mutações que resultam em proteínas não funcionais ou ausentes. Ao adicionar uma cópia saudável do gene, é possível restaurar a função celular normal e aliviar os sintomas da doença (Ghosh; Thrasher; Gaspar, 2015).

O silenciamento de genes, por outro lado, busca reduzir ou eliminar a expressão de genes nocivos que contribuem para a progressão de certas doenças. Técnicas como interferência de RNA (RNAi) ou oligonucleotídeos *antisense* são usadas para interromper a produção de proteínas anormais. Essa abordagem tem se mostrado promissora no tratamento de doenças como câncer e alguns distúrbios neurodegenerativos (Chery, 2016).

A substituição de genes envolve a troca direta de um gene defeituoso por uma versão saudável. Ao contrário da suplementação, no qual uma cópia adicional é introduzida, a substituição visa corrigir a mutação diretamente no sítio genômico. Essa técnica é complexa e ainda está em estágios experimentais, mas tem o potencial de fornecer curas definitivas para várias condições genéticas (Maeder e Gersbach, 2016). Por fim, a edição de genes usa ferramentas como CRISPR-Cas9 para modificar precisamente o DNA, permitindo a

correção ou alteração de sequências genéticas específicas. Essa tecnologia revolucionária expandiu significativamente as possibilidades da terapia genética, permitindo intervenções precisas e personalizadas para uma ampla gama de doenças. A edição genética tem um grande potencial para a pesquisa biomédica e promete transformar o futuro da medicina (Hsu; Lander; Zhang, 2014).

## 2 | ESTRUTURA BÁSICA DA TERAPIA GÊNICA

O conceito de terapia gênica tem como alvo usar técnicas de DNA recombinante com a intenção de corrigir a alteração no genoma, ou seja, inserir ou substituir um gene disfuncional através da inserção da cópia do gene terapêutico (normal) de interesse, podendo ser uma ou mais cópias. No princípio, esse conceito estava baseado em doenças monogênicas, com defeitos em apenas um gene, como por exemplo a imunodeficiência primária (em inglês PID) - sendo a via de tratamento mais viável. No entanto, diversos estudos permitiram o desenvolvimento de ensaios que permitiram a expansão da terapia gênica, podendo assim ser aplicada em casos mais complexos, como câncer, hemofilia e distúrbios neurodegenerativos.

No caso de doenças multifatoriais (herança oligogênica ou poligênica), essa terapia é utilizada para mudar informações a nível celular, resultando em produção de receptores específicos, enzimas e proteínas importantes, podendo bloquear ou não as respostas do sistema imune (Linden, 2010; Kaufmann *et al.*, 2013; Oliveira, *et al.*, 2018; Sudhakare e Richardson, 2019).

Com a tecnologia na terapia gênica avançando cada vez mais, em 2004 foi aprovado um medicamento que é à base de adenovírus-p53, chamado *Gendicine*. Este medicamento é usado em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, sendo o fármaco produzido na China. Esse foi o primeiro país a introduzi-lo, o qual tratou mais de 10.000 pacientes que não apresentaram nenhum efeito adverso evidente, levando ao país o reconhecimento mundial no meio da ciência e da terapia gênica. Além disso, o medicamento *Glybera*<sup>®</sup>, *alipogene tiparvec*, foi aprovado em 2012 para o tratamento de deficiência familiar de lipoproteína lipase (LPLD), sendo dois dos principais medicamentos usados para intervenção gênica (Kaufmann *et al.*, 2013).

Um exemplo de imunoterapia por modulação gênica é a vacina de DNA, que se utiliza um gene que codifica uma proteína específica do patógeno e é inserida no paciente. Essa imunoterapia faz com que o sistema imune seja capaz de produzir por tempo permanente a proteína externa e auxilie no combate à doença (Linden, 2010; Kaufmann *et al.*, 2013; Oliveira, *et al.*, 2018).

## 3 | TIPOS DE VETORES

### 3.1 Vetores não virais

Os vetores não virais são moléculas quimicamente produzidas com o intuito de transportar o DNA plasmidial, com o transgene terapêutico, até a célula alvo. O uso dos plasmídeos possibilita a expressão e tradução proteica que é de interesse na célula hospedeira, já que o mesmo tem a capacidade de transferência mais facilitada (Oliveira, *et al.*, 2018).

Existem três tipos de vetores não virais, um deles é o lipoplexo, no qual o material genético do plasmídeo é recoberto por lipídio do tipo catiônico, neutro ou aniônico. Esse vetor tem como desvantagem a sua agregação por condições fisiológicas, limitando seu movimento e tempo útil de vida. Outro vetor é o poliplexo, formado por polímeros e ácidos nucleicos, sendo estável e de fácil passagem pela membrana celular. Além desses vetores, existem os lipopoliplexos, os quais são os mais estáveis e obtêm uma ótima transfecção (Oliveira, *et al.*, 2018).

Apesar de os vetores virais serem mais fáceis e mais utilizados na pesquisa, há desvantagens na sua aplicação devido a sua limitação quando aplicado em órgãos como o cérebro ou por injeção intramuscular no caso do uso de vacinas de DNA. Esse fato ocorre por causa da abertura da membrana celular de interesse para que sejam inseridos a sequência de DNA modificada (Linden, 2010).

### 3.2 Vetores Virais

Os vetores virais representam uma ferramenta altamente eficaz na terapia gênica devido à sua capacidade intrínseca de invadir células com eficiência superior à dos plasmídeos. Enquanto os plasmídeos requerem agentes químicos ou físicos para permeabilizar a membrana celular, os vírus utilizam mecanismos biológicos naturais para introduzir seu material genético diretamente nas células-alvo (Kaufmann *et al.*, 2013). Essa eficiência decorre de sua estrutura, que encapsula o DNA ou RNA em um capsídeo proteico, permitindo a entrega precisa de genes terapêuticos ao interior celular. Essa abordagem tem sido utilizada em diversas aplicações terapêuticas, permitindo a introdução de genes estrategicamente modificados no interior das células-alvo, abrindo caminho para tratamentos promissores de doenças genéticas (Kaufmann *et al.*, 2013; Sudip *et al.*, 2013).

#### 3.2.1 Vetores baseados em retrovírus

Os vetores devem ser estritamente estáveis e os vetores virais são introduzidos por técnicas de DNA recombinante. O grupamento viral geralmente utilizado é o retrovírus, considerado estável para transferência de gene. Temos como exemplo desse grupo o HIV

(pertencente ao subgrupo bastante estudado também como uma via de vetores, os lentivirus) e HTLV, que contém seu material genético em forma de RNA - podendo ser transferido para células em estado de proliferação, o que fornece a possibilidade de integração ao material genético do hospedeiro. Essa terapia gênica *ex vivo* acontece de acordo com protocolos no qual exige isolamento de células do indivíduo para que a modificação dos genes ocorra em laboratório, sendo essas células posteriormente reintroduzidas ao paciente (Kaufmann *et al.*, 2013).

Uma vez que o retrovírus invade a célula de interesse, pode ocorrer a inserção do seu RNA dando o início a multiplicação do material genético, por meio da transcrição reversa pela enzima transcriptase reversa. Após a cópia do RNA ser realizada, a mesma deve ser integrada ao genoma do indivíduo pela enzima viral integrase. Esse material que será integrado irá conter os novos genes bem como o material genético viral e, uma vez que a célula realizar a divisão celular, seus novos componentes do genoma irão se multiplicar. A terapia gênica *ex vivo* permite a seleção, expansão e controle de qualidade das células alteradas antes da reinfusão, aprimorando assim a segurança e a eficácia da terapia (Sudip *et al.*, 2013).

### 3.2.2 Vetores baseados em Adenovirus

Um dos vetores mais utilizados na terapia gênica é o adenovírus humano (HAdV), que apresenta mais de 50 variantes conhecidas pela capacidade de infectar seres humanos e causar diversas patologias. Devido à sua ampla disseminação, grande parte da população já foi exposta a esses vírus, podendo causar uma imunidade preexistente contra algumas variantes. O genoma do HAdV é composto por DNA de fita dupla, que é inserido na célula hospedeira durante a infecção. Diferentemente dos retrovírus, o HAdV não integra seu material genético ao genoma da célula hospedeira, e sua transcrição ocorre de forma independente, como se fosse um gene endógeno. Desta forma, durante a divisão celular, as células-filhas não herdam os genes virais adicionados, o que limita sua utilização em terapias de longa duração. No entanto, este pode ser vantajoso em aplicações de curto prazo ou em cenários no qual a integração genômica não é desejada.

Esse tipo de vetor foi utilizado para a síntese do medicamento Gendicine®, um dos primeiros sistemas vetoriais com HAdV testados e comumente utilizados para o combate à alguns tipos de câncer através da terapia gênica. Estudos evidenciaram a alta eficiência desse sistema na ligação à várias proteínas de superfície da célula hospedeira, além da sua eficácia com relação a capacidade transgênica e sua alta estabilidade genética, favorecendo sua utilização em vacinas para o tratamento de diversos tipos de câncer (Linden, 2010; Sudip *et al.*, 2013).

### 3.2.3 Vetores baseados em Vírus Adeno Associados

Esses vetores contêm uma fita simples que agrega seu material genético, sendo utilizados em terapias gênicas *in vivo* indicadas para casos de doenças raras derivadas de doenças monogênicas - inserção em locais específicos no cromossomo. Suas vantagens englobam a capacidade de transduzir células e manter uma expressão transgênica duradoura em células quiescentes, além de não ser patogênico. Porém seu uso pode oferecer algumas desvantagens como a sua limitada capacidade de carregar e produzir DNA, apresentando menor inserção para a clonagem nesse vetor em questão; se os tecidos não forem de seu alvo, pode ocasionar a toxicidade e estimular indesejadamente respostas do sistema imune; além do alto custo para desenvolvimento de terapias gênicas utilizando os AAV (Sudip *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2023).

### 3.2.4 Vetores baseados em Herpesvirus (HHV)

Outro grupo de vetores virais são os HHV os quais podem causar vários tipos de infecções como líticas, latentes ou persistentes, tendo subdivisão em grupos de proteínas: iniciais imediatas (regulam a transcrição gênica), iniciais (fatores de transcrição e enzimas) e tardias (proteínas produzidas pela replicação do material genético viral). Atualmente a desvantagem de se utilizar esses vetores é a resposta imune que bloqueia as atividades das moléculas vetorais, destruindo proteínas do HHV, em contrapartida suas vantagens incluem maior tropismo celular e capacidade de maior inserção de material genético (Oliveira, *et al.*, 2018).

## 4 | APLICAÇÕES DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE DOENÇAS

### 4.1 Terapia Gênica na Hemofilia: Um Passo em Direção à Cura

Ao longo de diversas pesquisas e evoluções, atualmente a terapia gênica tem a possibilidade de mediar doenças complexas através de ensaios clínicos desenvolvidos. Algumas dessas doenças teve papel importante para registrar a evolução dessa importante área da ciência, um exemplo é a hemofilia que é uma doença causada por apenas um gene, porém há seus subtipos e o manuseio da terapia gênica nesse caso consiste na indução do gene saudável no indivíduo, estimulando a produção da proteína ausente (Linden, 2010).

Estudos realizados com células de cães e camundongos, foi comprovada uma recuperação prolongada da atividade pró-coagulante mediada pelo fator IX através de terapia gênica experimental. Nesses estudos, foi utilizado um vetor derivado de vírus adeno associado (rAAV) contendo o gene codificante do fator IX em indivíduos com hemofilia tipo B, no qual apresentaram sucesso satisfatório no tratamento e um dos pacientes que foi tratado com dose maior do rAAV-F9 apresentou níveis do tratamento terapêutico do fator testado circulante maior que 10% do normal, o que significa que a capacidade de

coagulação sanguínea seria maior, porém esse resultado não durou por muito mais tempo do que esperado, desaparecendo após o tratamento em seis semanas. Os resultados deste e de outro paciente mostraram que as células do fígado foram capazes de degenerar e inibir os efeitos da terapia pelo vetor, acionando o sistema imune contra os estímulos terapêuticos (Manno *et al.*, 2003; Linden, 2010).

## 4.2 Terapia Gênica no Combate ao Câncer

Atualmente os estudos clínicos de terapia gênica estão sendo concentrados em indivíduos com câncer em estágio avançado que consiste na técnica de genes suicidas, no qual células tumorais recebem um gene diferente. Este não se integra no genoma de humanos, codificando a enzima timidina cinase, derivada do material genético do herpesvírus. Essa enzima consiste em matar a célula na presença de uma droga denominada *Ganciclovir*, transformando-a em uma toxina que afeta apenas células tumorais e preservando os neurônios (Linden, 2010).

Os resultados provenientes de ensaios clínicos que utilizam essa tecnologia seguem sendo promissores. Pode ser observado um aumento na sobrevida de pacientes com tumores agressivos que afetam o sistema nervoso central, como o glioblastoma, e que foram tratados com *Ganciclovir* quando comparados aos indivíduos que foram tratados com terapia convencional (Linden, 2010).

## 5 | TERAPIA GÊNICA NO MUNDO E NO BRASIL

Recentemente, diferentes aplicações de terapias genéticas foram aprovadas por instituições reguladoras em todo o mundo para o tratamento de diferentes condições, incluindo o câncer, cegueira e desordens metabólicas. Por exemplo, Zolgensma foi aprovada como tratamento para atrofia muscular espinal, enquanto Luxturna foi aprovada para o tratamento de distrofia da retina, que é capaz de causar cegueira (Li *et al.*, 2023).

Entretanto, para que seja possível disponibilizar um tratamento com terapia gênica, se faz necessária uma infraestrutura adequada e um suporte financeiro para custear os insumos, além de profissionais altamente qualificados, elevando os custos e limitando o acesso da população ao tratamento (Cornetta *et al.*, 2022; Fox e Booth, 2024).

O problema se estende ao nível mundial, visto que as principais pesquisas envolvendo terapias gênicas e aprovações de tratamentos se concentram majoritariamente nos países desenvolvidos na América do Norte e na Europa. Esse fator limita o desenvolvimento de soluções específicas para doenças prevalentes em outras partes do mundo, que podem apresentar características específicas (Cornetta *et al.*, 2022).

Além da falta de infraestrutura, países sem agências regulatórias ou com recursos limitados podem enfrentar dificuldades para aprovar e implementar novas terapias, já que

a aprovação de novos tratamentos é um processo complexo que varia de acordo com a região. Nos EUA a *Food and Drug Administration* (FDA) exige protocolos específicos para aprovar terapias gênicas, assim como a *European Medicines Agency* (EMA) na Europa (Cornetta *et al.*, 2022; Fox e Booth, 2024). No Brasil, essa área segue em desenvolvimento seguindo as normas estabelecidas pela da Anvisa, com aprovação do *Tisagenlecleucel* e do *Luxturna* no ano de 2022, e do *Roctavian* em 2024, entre outras terapias (Anvisa, 2022; Anvisa, 2022; Anvisa, 2024).

## 6 | CONCLUSÃO

As terapias gênicas têm se mostrado bastante promissoras, trazendo tratamentos inovadores para doenças genéticas, como distrofia muscular de Duchenne, fibrose cística, doença de Huntington, que atualmente não têm cura, além de outras doenças crônico-degenerativas, como o câncer e a doença de Alzheimer (Sudhakar e Richardson, 2019; Miyadera *et al.*, 2020; Elangkovan e Dickson, 2021; Li *et al.*, 2023). Apesar das vantagens desse tipo de abordagem discutidas anteriormente, algumas dificuldades podem surgir na realização das terapias gênicas e/ou após o tratamento como a modificação de algum trecho do DNA que não é de interesse (*off-target*) ou a perda de uma função exercida normalmente pelo organismo (Li *et al.*, 2023; Wang e Shao, 2023).

Assim, é possível destacar os benefícios da utilização da terapia gênica em patologias anteriormente sem cura; no entanto, mais estudos são necessários para compreender os efeitos a longo prazo que podem ocorrer *off-target*, além da necessidade de buscar maneiras de reduzir os custos de produção e facilitar o acesso para países menos desenvolvidos.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa aprova primeiro produto de terapia gênica para tratamento de hemofilia A no Brasil.** Brasil, 2024. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-tratamento-de-hemofilia-a-no-brasil>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Anvisa aprova produto de terapia avançada para tratamento de câncer.** Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-produto-de-terapia-avancada-para-tratamento-de-cancer>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Aprovado primeiro produto de terapia avançada no Brasil.** Brasil, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/aprovado-primeiro-produto-de-terapia-avancada-no-brasil>>. Acesso em: 28 de julho de 2024.

ALHAKAMY, Nabil A.; CURIEL, David T.; BERKLAND, Cory J. **The era of gene therapy: From preclinical development to clinical application.** *Drug discovery today*, v. 26, n. 7, p. 1602-1619, 2021.

ARJMAND, Babak et al. **The horizon of gene therapy in modern medicine: advances and challenges.** Cell Biology and Translational Medicine, Volume 8: Stem Cells in Regenerative Medicine, p. 33-64, 2020.

CHEN, Wei; HU, Yang; JU, Dianwen. **Gene therapy for neurodegenerative disorders: advances, insights and prospects.** Acta Pharmaceutica Sinica B, v. 10, n. 8, p. 1347-1359, 2020.

CHERY, Jessica. **RNA therapeutics: RNAi and antisense mechanisms and clinical applications.** Postdoc journal: a journal of postdoctoral research and postdoctoral affairs, v. 4, n. 7, p. 35, 2016.

CORNETTA, K.; BONAMINO, M.; MAHLANGU, J.; MINGOZZI, F.; RANGARAJAN, S.; RAO, J. **Gene therapy access: Global challenges, opportunities, and views from Brazil, South Africa, and India.** Molecular Therapy, v. 30, n. 6, 2022.

DUNBAR, Cynthia E. et al. **Gene therapy comes of age.** Science, v. 359, n. 6372, p.4672, 2018.

ELANGKOVAN, N.; DICKSON, G. **Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy.** Journal of Neuromuscular Diseases, v. 8, n. s2, p. S303–S316, 2021.

FOX, T. A.; BOOTH, C. **Improving access to gene therapy for rare diseases.** Disease Models & Mechanisms, v. 17, n. 6, p. dmm050623, 2024.

GHOSH, Sujal; THRASHER, Adrian J.; GASPAS, H. Bobby. **Gene therapy for monogenic disorders of the bone marrow.** British journal of haematology, v. 171, n. 2, p. 155-170, 2015.

GONÇALVES, Giulliana Augusta Rangel; PAIVA, Raquel de Melo Alves. **Terapia gênica: avanços, desafios e perspectivas.** Einstein (São Paulo), v. 15, p. 369-375, 2017.

HSU, Patrick D.; LANDER, Eric S.; ZHANG, Feng. **Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering.** Cell, v. 157, n. 6, p. 1262-1278, 2014.

INDU, Sudip *et al.* **Gene therapy: An overview.** Journal of Orofacial Sciences, v. 5, n. 2, p. 83-87, 2013.

KAUFMANN, Kerstin B. et al. **Terapia genética em movimento.** EMBO molecular medicine , v. 5, n. 11, p. 1642-1661, 2013.

LI, X.; LE, Y.; ZHANG, Z.; XUANXUAN NIAN; LIU, B.; YANG, X. **Viral Vector-Based Gene Therapy.** International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 9, p. 7736–7736, 2023.

LINDEN, Rafael. **Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será.** Estudos avançados, v. 24, p. 31-69, 2010.

LIU, Zaoqu et al. **Recent advances and applications of CRISPR-Cas9 in cancer immunotherapy.** Molecular Cancer, v. 22, n. 1, p. 35, 2023.

MAEDER, Morgan L.; GERSBACH, Charles A. **Genome-editing technologies for gene and cell therapy.** Molecular therapy, v. 24, n. 3, p. 430-446, 2016.

MALECH, Harry L.; GARABEDIAN, Elizabeth K.; HSIEH, Matthew M. **Evolution of gene therapy, historical perspective.** Hematology/oncology clinics of North America, v. 36, n. 4, p. 627-645, 2022.

MANNO, C. S. et al. **Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response.** *Nat. Med.*, v.12, n.3, p.342-7, 2006.

MIYADERA, K.; CONATSER, L.; TELMO LLANGA; CARLIN, K.; O'DONNELL, P.; BAGEL, J. H.; SONG, L.; KURTZBERG, J.; R. JUDE SAMULSKI; GILGER, B. C.; HIRSCH, M. **Intrastromal Gene Therapy Prevents and Reverses Advanced Corneal Clouding in a Canine Model of Mucopolysaccharidosis I.** *Molecular Therapy*, v. 28, n. 6, p. 1455–1463, 2020.

OLIVEIRA, Bárbara de Alencar et al. **Vetores virais para uso em terapia gênica.** *Revista Pan-Amazônica de Saúde* , v. 2, pág. 10-10, 2018.

SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. M. **Gene Therapy for Neurodegenerative Diseases.** *Neurotherapeutics*, v. 16, n. 1, p. 166–175, 2019.

WANG, Y.; SHAO, W. **Innate Immune Response to Viral Vectors in Gene Therapy.** *Viruses*, v. 15, n. 9, p. 1801–1801, 2023.