**A TERAPIA GÊNICA CART-CELL COMO NOVA PERSPECTIVA NA CURA DO CANCÊR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

*Thaysa Lima Magalhães¹; Paulo Egildo Gomes de Carvalho¹; Nayze Lucena Sangreman Aldeman².*

*1 Acadêmica de Medicina da Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí (FAHESP/IESVAP).*

*² Médica Patologista e Mestre em Patologia -UFMG. Docência UFPI e IESVAP.*

*Email: nayzealdeman@gmail.com*

**Introdução:** Entende-se terapia gênica como a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutações) ou modificados sítio- especificos que tenham como alvo o tratamento, usando genes para curar doenças. O Campo da Terapia Celular (ACT) é composto por células T (TCR-Receptores de Células T) e células T de engenharia CAR (Receptores de Antígenos Quiméricos) modificado, e segue uma linha reta: inserir o gene terapêutico em um vetor de transferência gênica e transduzir as células do paciente, onde o vetor começa a direcionar a síntese de uma nova proteína que propriamente restaura um processo celular defeituoso, sem efeito adverso. Por volta de 1990 foi realizado nos EUA o primeiro protocolo clínico de terapia gênica com autorização do FDA (Food and Drug Administration) destinado ao tratamento de dois pacientes portadores de imunodeficiência primária com resultados bem sucedidos, sem efeitos colaterais e uma das crianças foi praticamente curada da doença e recentemente em outubro de 2019 uma pesquisa feita pela equipe medica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto mostrou o êxito da terapia gênica CART-Cell (receptor de antígeno quimérico de células T) no combate ao câncer terminal. Esse método consiste na administração de células T geneticamente modificadas para expressarem um receptor quimérico de antígeno (CAR), para que possam combater as células causadoras de câncer através da modificação do DNA viral que serão inseridos nas células de defesa do paciente utilizando assim o vírus como vetor de transferência gênica para que o material possa ser replicado e modificado para reconhecimento das células tumorais. A introdução do material genético é feita por meio de vetores e acontecem com a estratégia ex vivo onde utiliza células retiradas do paciente, geralmente da medula óssea, e cultivadas in vitro, sendo assim as células já estão modificadas antes de serem reintroduzidas no paciente sendo injetados diretamente no paciente ou diretamente no tecido.

**Objetivo:** Demonstrar os avanços da engenharia genética em desenvolver terapias gênicas que podem ser aplicadas no tratamento do câncer.

**Métodos**: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada na base de dados Scielo, LILACS via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) por meio da combinação dos descritores, “Terapia Gênica”, “CAR-cell”, “Gene Terapia”. Neste estudo, foram incluídos os artigos disponibilizados na íntegra, publicados em português e em inglês, com a temática relacionada Terapia Gênica no tratamento de câncer. Foram encontrados 24 artigos dentre os quais foram selecionados 11 artigos para estudo de revisão, tendo como critério de inclusão o ano de 2013 a 2019.

**Resultados e discussão**: Os tratamentos convencionais, tais como quimioterapia e radioterapia, além de debilitarem muito o paciente também matam as células normais. Com avanços da biotecnologia e recorrentes pesquisas da engenharia genética, possibilitou o surgimento de novas técnicas disponíveis e, em particular, a terapia gênica. Até pouco tempo, o uso de CAR T-Cells estava restrito a estudos clínicos pequenos, principalmente em pacientes com cânceres hematológicos avançados. Estudos recentes têm atraído à atenção, por conta das respostas que produziram em alguns pacientes nos quais as terapias tradicionais haviam deixado de funcionar. Na terapia com as CAR T-Cells, linfócitos T (células de defesa) do paciente são colhidas e depois reprogramadas geneticamente em laboratório para se tornarem mais agressivos contra as células doentes. Após esse processo, elas são infundidas no corpo do doente novamente e passam a atacar diretamente o câncer demonstrando resultados clínicos satisfatórios por mais tempo, baseada principalmente no uso de anticorpos monoclonais que reconhecem antígenos superexpressos, em certos tipos de tumor e bloqueiam a interação tumor/estroma ou promovem a resposta imune antitumoral. A pesquisa da América, em 2017, na "Food and Drug Administration" (FDA) assim como a feita pelo Hospital das Clinicas em 2019, obteve respostas surpreendentes no o uso de células T com receptores antigênicos quiméricos, do inglês "CAR-T Cell", com regressão da doença em alguns pacientes.

**Considerações Finais:** A terapia gênica é uma ótima perspectiva de tratamento para os diversos tipos de doenças inclusive o câncer e com formas de aplicações que visam reduzir efeitos colaterais. Estudos recentes mostram como os avanços da biotecnologia têm efeitos positivos sobre a edição de genes e a aplicação da terapia. Apesar de ser uma proposta positiva, a terapia gênica enfrenta muitas dificuldades às quais vão desde as limitações da tecnologia até possíveis efeitos ainda não descobertos. Os desafios ainda são muitos e diversas barreiras ainda precisam ser vencidas, mas, a terapia gênica se apresenta como uma esperança de tratamento para diversas doenças sem cura como neoplasias terminais e, assim, os avanços nas pesquisas e tecnologias se fazem de extrema ajuda.

**Palavras-chave**: Terapia Gênica, CAR-cell, Gene Terapia.

**Referências:**

1. AMER, M. H. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. Molecular and Cellular Therapies, Shanghai,v.2, n.7, ago, 2014.
2. BADIA, R.; BALLANA, E.; ESTÉ, J. A.; RIVEIRA-MUÑOZ, E. Antiviral trearment strategies based on gene silencing and genome editing. Current Opinion in Virology, Amsterdam, v. 24, p. 46-54, jul, 2017.
3. BORSATTO, S. C. Terapia gênica: sucessos e insucessos. 2015. 44 f. Dissertação (especialização) do programa de ensino a distância da Universidade Federal do Paraná, Paranavaí, 2015.
4. COSTANZI-STRAUSS, E., & Strauss, B. (2015). Perspectivas da terapia gênica. *Revista De Medicina*, *94*(4), 211-222.
5. FEELIXGE, H. S. S.; JEROME, K. R. Exision of latent HIV-1 from infected cells in vivo: Na important step forward. Molecular therapy,Cambridge, v. 25, n. 5, maio. 2017.
6. JÚNIOR, A. J. B.; PINHEIRO, A. G. C.; SIMEÃO, F. N.; VALADARES, G. D. S. A engenharia genética como nova metodologia de combate ao HIV: A terapia gênica, a interferência por RNA e suas aplicações. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v. 13, n. 3, p. 50-55. 2015.
7. LINDEN, R. Genes contra doenças. Terapia gênica: Uma nova era na genética. 1. ed. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2008. LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que não será. Estudos Avançados 24 (70). 2013.
8. LIU, T.; KIRN, D. Gene therapy progress and prospects cancer: Oncolytic viruses. Gene Therapy, Londres, v. 15, n. 12, p. 877–884, jun, 2014.
9. MAO, Y.; WANG, X.; YAN, R.; HU, W.; LI, A.; WANGS, S.; LI, H. Single point mutation inadeno-associated viral vectors –DJ capsid leads to improvement for gene delivery in vivo.BMC Biotechnology, Londres,v. 16, n. 1, dez, 2016. MENCK, C. F. M.; VENTURA, A. M. Manipulando genes em busca de cura: o futuro da terapia gênica. Revista USP. São Paulo, n75, p. 50-61, set/nov. 2013.
10. NABAIS, A. T. G. Técnicas de edição de genoma como abordagem promissora para a terapia gênica. Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências farmacêuticas no Instituto de Superior de Ciências da saúde Egas Moniz, Almada, 2015.
11. NICHOLSON, S. A; PEPPER, M. S. CRISPR-Cas: Revolutionising genome engineering. South African Medical Research, Cape Town, v.106, n.9, set, abr, 2016.