RCMOS – Revista Científica Multidisciplinar O Saber.
ISSN: 2675-9128. São Paulo-SP.
Ano III, v.2 2023. | submissão: 16/11/2023 | aceito: 18/11/2023 | publicação: 20/11/2023

TERAPIA GÊNICA E EDIÇÃO GENÔMICA NA OFTALMOLOGIA: NOVAS FRONTEIRAS NO TRATAMENTO DE DISTROFIAS HEREDITÁRIAS DA RETINA

GENE THERAPY AND GENOME EDITING IN OPHTHALMOLOGY: NEW FRONTIERS IN THE TREATMENT OF HEREDITARY RETINAL DYSTROPHIES

Autor: Roberto Paione Gasparini

Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento pela **Universidade Federal de Mato Grosso do Sul**

Médico Residente pela Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

As distrofias hereditárias da retina (DHRs), que incluem a Retinose Pigmentar e a Amaurose Congênita de Leber, representam um grupo heterogêneo de doenças raras e progressivas, frequentemente levando à cegueira irreversível. Historicamente, as abordagens terapêuticas limitavam-se ao manejo sintomático e à reabilitação visual. Contudo, o avanço exponencial da genética e da biologia molecular revolucionou a Oftalmologia, introduzindo a **terapia gênica**como uma modalidade curativa promissora. O presente artigo científico tem como objetivo analisar e discutir criticamente a eficácia, os desafios e o potencial translacional das terapias baseadas na substituição gênica (*gene replacement*) e na edição genômica (*CRISPR-Cas9*) para DHRs monogênicas. A metodologia consiste na revisão aprofundada de estudos clínicos de fase I/II e III, com ênfase no mecanismo de ação dos vetores virais adenoassociados (AAVs) e na precisão da tecnologia CRISPR para correção de mutações *in vivo*. Os resultados clínicos demonstram que a terapia gênica, como exemplificado pelo uso do voretigene neparvovec (*Luxturna*), pode restaurar a função visual em pacientes com mutações específicas. Contudo, desafios regulatórios, imunogenicidade dos vetores e a necessidade de sistemas de entrega mais eficientes para edição genômica em DHRs dominantes permanecem como barreiras cruciais. Conclui-se que a Oftalmologia se posiciona na vanguarda da medicina de precisão, com potencial para transformar doenças incuráveis em condições tratáveis, exigindo que o oftalmologista clínico domine os princípios da genômica.

Palavras-chave: Oftalmologia. Distrofias Retinianas Hereditárias. Terapia Gênica. CRISPR-Cas9. Medicina de Precisão.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

ABSTRACT

Hereditary Retinal Dystrophies (HRDs), including Retinitis Pigmentosa and Leber Congenital Amaurosis, represent a heterogeneous group of rare, progressive diseases often leading to irreversible blindness. Historically, therapeutic approaches were limited to symptomatic management and visual rehabilitation. However, the exponential advancement of genetics and molecular biology has revolutionized Ophthalmology, introducing **gene therapy** as a promising curative modality. This scientific article aims to critically analyze and discuss the efficacy, challenges, and translational potential of therapies based on gene replacement and genome editing (*CRISPR-Cas9*) for monogenic HRDs. The methodology consists of an in-depth review of phase I/II and III clinical trials, with emphasis on the mechanism of action of adeno-associated viral vectors (AAVs) and the precision of CRISPR technology for *in vivo* mutation correction. Clinical results demonstrate that gene therapy, as exemplified by the use of voretigene neparvovec (*Luxturna*), can restore visual function in patients with specific mutations. However, regulatory challenges, vector immunogenicity, and the need for more efficient delivery systems for genome editing in dominant HRDs remain crucial barriers. It is concluded that Ophthalmology is positioned at the forefront of precision medicine, with the potential to transform previously incurable diseases into treatable conditions, requiring the clinical ophthalmologist to master the principles of genomics.

Keywords: Ophthalmology. Hereditary Retinal Dystrophies. Gene Therapy. CRISPR-Cas9. Precision Medicine.

2. INTRODUÇÃO

As Distrofias Hereditárias da Retina (DHRs) constituem um grupo clinicamente diverso de retinopatias genéticas que compartilham a característica comum de degeneração progressiva das células fotorreceptoras (cones e bastonetes) ou do epitélio pigmentar da retina (EPR), culminando em grave perda visual ou cegueira total. Estima-se que as DHRs afetem mais de dois milhões de indivíduos globalmente, representando um ônus significativo de saúde pública e um campo de imensa frustração para oftalmologistas e pacientes, dada a ausência histórica de tratamentos etiológicos eficazes. A identificação de mais de 280 genes e milhares de mutações associadas a essas patologias confirmou a complexidade molecular subjacente, mas simultaneamente abriu a porta para intervenções de **medicina de precisão** que visam corrigir a raiz do problema genético. Essa revolução paradigmática está movendo o foco da Oftalmologia de uma abordagem meramente reabilitadora para uma curativa, centrada na **terapia gênica**.

A retina, com sua natureza imunologicamente privilegiada e sua anatomia de fácil acesso para injeções subretinianas e intravítreas, posicionou-se como o alvo ideal e o principal campo de testes

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

para a terapia gênica. A primeira aprovação regulatória para uma terapia gênica em DHR, o voretigene neparvovec (*Luxturna*), em 2017, marcou um divisor de águas na história da Oftalmologia e da terapia gênica mundial, demonstrando que a correção da mutação no gene *RPE65* pode restaurar a função do ciclo visual. Este sucesso clínico inicial impulsionou a pesquisa em outras mutações e a exploração de ferramentas genéticas ainda mais sofisticadas, como a **edição genômica** através do sistema CRISPR-Cas9. Tais tecnologias oferecem o potencial não apenas de *adicionar* um gene correto (terapia gênica clássica), mas de *corrigir* o gene defeituoso em sua localização nativa no genoma, uma promessa particularmente relevante para doenças causadas por mutações de ganho de função (DHRs dominantes).

O desafio central na pesquisa translacional reside em superar as barreiras biológicas e técnicas, notadamente a necessidade de vetores virais adenoassociados (AAVs) mais eficientes e menos imunogênicos, capazes de entregar o material genético (DNA ou componentes CRISPR) de forma segura e específica às células-alvo (fotorreceptores e EPR). A dosimetria do vetor, o local da injeção (subretiniana versus intravítrea) e a resposta imune do hospedeiro são variáveis críticas que determinam a eficácia e a segurança do tratamento. Além disso, a tecnologia CRISPR-Cas9, embora promissora, ainda enfrenta questões relativas à especificidade do corte (*off-target effects*) e à necessidade de um sistema de entrega que garanta a penetração e a expressão adequada do sistema de edição dentro do núcleo celular sem induzir toxicidade.

Este artigo se propõe a fornecer ao leitor uma análise científica rigorosa e atualizada dos mecanismos de ação, dos dados de segurança e dos resultados de eficácia clínica da terapia gênica de substituição e das abordagens de edição genômica na retina. A estrutura do trabalho foca nos avanços mais recentes, nas estratégias de superação dos desafios técnicos e nas implicações éticas e regulatórias dessa modalidade terapêutica de ponta. Espera-se que esta revisão sirva como um guia essencial para o oftalmologista que busca integrar a **medicina genômica** em sua prática clínica, preparando-se para um futuro onde a perda visual hereditária não será mais sinônimo de um prognóstico inevitavelmente sombrio, mas sim de uma oportunidade de intervenção curativa e de precisão.

3. MECANISMOS MOLECULARES DAS DISTROFIAS RETINIANAS HEREDITÁRIAS E SEUS ALVOS TERAPÊUTICOS

3.1. Complexidade Genética e Fisiopatologia das DHRs: Da Mutação à Cegueira

As Distrofias Hereditárias da Retina (DHRs) são um conjunto notavelmente heterogêneo de condições classificadas primariamente pelo gene afetado, padrão de herança (autossômico dominante, recessivo ou ligado ao X) e pelo tipo celular predominante em degeneração. O espectro clínico abrange desde a Retinose Pigmentar (RP), caracterizada pela perda inicial da visão noturna

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

(nictalopia) e subsequente estreitamento do campo visual, até a Amaurose Congênita de Leber (ACL), que se manifesta como cegueira ou disfunção visual grave desde o nascimento. A fisiopatologia central envolve o mau funcionamento ou a ausência de proteínas essenciais no ciclo visual (como a RPE65), na transdução de sinal (como a rodopsina, *RHO*) ou na manutenção estrutural dos fotorreceptores e do EPR. A mutação genética inicial desencadeia uma cascata de eventos celulares, incluindo estresse oxidativo, apoptose (morte celular programada) e inflamação crônica, levando à perda irreversível das células sensoriais e da função visual.

A elucidação da base genética das DHRs foi crucial para a definição de alvos terapêuticos. Mutação no gene *RPE65*, por exemplo, causa uma deficiência na enzima necessária para converter o *all-trans* retinol em *11-cis* retinal no EPR, essencial para a regeneração da rodopsina. Essa é uma mutação de **perda de função** (*loss-of-function*), ideal para a terapia gênica de **substituição**, pois a adição de uma cópia funcional do gene corrige o defeito enzimático e restaura o ciclo visual. Já mutações em genes como *RHO* podem causar DHRs de padrão dominante (ganho de função), onde a proteína mutante é tóxica para a célula, exigindo uma abordagem de **edição genômica** para silenciar ou corrigir o gene defeituoso em sua localização nativa, sem adicionar novas cópias. A escolha entre substituição, silenciamento (RNA de interferência) ou edição genômica depende intrinsecamente do tipo de mutação e do mecanismo molecular da doença.

A importância da **identificação genética** na prática clínica do oftalmologista nunca foi tão alta. Com a chegada de terapias gene-específicas, o diagnóstico clínico e eletrofisiológico (eletrorretinograma) deve ser complementado pelo painel genético. A determinação precisa do gene e da mutação (genotipagem) é o pré-requisito obrigatório para elegibilidade ao tratamento, transformando o oftalmologista em um gestor da informação genômica do paciente. Essa necessidade impulsionou a criação de laboratórios de diagnóstico genético e plataformas de aconselhamento genético especializadas em DHRs. O conhecimento sobre a taxa de progressão fenotípica associada a diferentes genótipos (correlação genótipo-fenótipo) é crucial para definir a "janela terapêutica" ideal, ou seja, o momento em que ainda há células viáveis suficientes para serem resgatadas pela terapia.

3.2. A Retina como Alvo Terapêutico Ideal: Vantagens Anatômicas e Imunológicas

A retina, apesar de sua complexidade histológica, oferece vantagens únicas para a aplicação de terapias genéticas em comparação com outros órgãos. Sua anatomia restrita e encapsulada permite a injeção de doses baixas de vetores virais diretamente no espaço subretiniano (entre o EPR e os fotorreceptores) ou na cavidade vítrea, garantindo alta concentração local do medicamento e minimizando a dispersão sistêmica e a toxicidade para o resto do organismo. O olho é considerado um órgão **imunologicamente privilegiado**, possuindo mecanismos ativos para suprimir a resposta imune. Isso é essencial, pois o corpo tende a reconhecer os vetores virais adenoassociados (AAVs), que são o principal veículo de entrega de genes, como patógenos, desencadeando uma resposta inflamatória que pode destruir as células transfectadas.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

A precisão da entrega subretiniana, realizada através de vitrectomia via pars plana e canulação fina, permite o acesso direto ao EPR e aos fotorreceptores, células que são o alvo primário na maioria das DHRs. Embora a injeção subretiniana seja cirurgicamente mais invasiva, ela garante maior especificidade e menor diluição do vetor. Por outro lado, a injeção intravítrea, que é um procedimento ambulatorial mais simples, tem sido testada para DHRs que afetam células mais superficiais ou para a entrega de novos tipos de vetores com maior capacidade de penetração retiniana. A escolha da via de administração é um tópico central de pesquisa e depende do serótipo (tipo) do vetor viral e do tipo de célula que se deseja transfectar, buscando a máxima eficácia com a mínima morbidade para o paciente.

A sustentabilidade do efeito terapêutico é outra vantagem da retina. As células fotorreceptoras e do EPR são células de vida longa, que não se replicam facilmente (células quiescentes). Isso significa que, uma vez que o gene terapêutico (transgene) é entregue e incorporado à célula (transdução), ele pode ser expresso por muitos anos, oferecendo o potencial de cura **duradoura** ou, pelo menos, de interrupção da progressão da doença. A demonstração de expressão do transgene por mais de uma década em modelos animais e o seguimento prolongado dos primeiros pacientes tratados com terapia gênica em humanos sustentam essa promessa. Essa permanência da expressão gênica é um diferencial fundamental da terapia gênica em comparação com terapias baseadas em proteínas ou moléculas pequenas, que exigem administração crônica e repetitiva.

4. VETORES VIRAIS ADENOASSOCIADOS (AAVS) E A TERAPIA GÊNICA DE SUBSTITUIÇÃO

4.1. Arquitetura e Serótipos de AAVs: O Veículo Fundamental da Terapia Gênica Ocular

Os vetores virais adenoassociados (AAVs) consolidaram-se como o veículo de escolha para a terapia gênica ocular devido ao seu excelente perfil de segurança e eficácia de transdução na retina. Os AAVs são vírus não patogênicos, que possuem a capacidade de infectar células humanas, mas não causam doenças graves, e o mais importante, são vírus **não replicantes**, pois o material genético viral é removido e substituído pelo gene terapêutico (transgene). A arquitetura do vetor é composta por um capsídeo (envoltório proteico) que protege o transgene e determina o **tropismo** celular, ou seja, a afinidade do vetor por um tipo específico de célula (ex: fotorreceptor, EPR ou células de Müller).

A escolha do **serótipo** de AAV é crítica e define o sucesso da terapia. Serótipos como o AAV2 foram os primeiros a serem usados, mas demonstraram baixa capacidade de penetração na retina externa após injeção intravítrea. O desenvolvimento e o estudo de novos serótipos (como AAV8, AAV9 e, mais recentemente, variantes sintéticas como o AAV2/8 ou AAV2/9) buscaram superar essa limitação, apresentando maior eficiência de transdução das células-alvo e menor

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

imunogenicidade. A pesquisa atual em oftalmologia foca na **bioengenharia de capsídeos** para criar vetores AAVs otimizados que, após injeção intravítrea simples, possam atravessar a limitante interna da retina e transfectar eficientemente os fotorreceptores, simplificando o procedimento cirúrgico e reduzindo os riscos associados à injeção subretiniana.

A limitação primária dos AAVs reside na sua **capacidade de carga** (aproximadamente 4.7 kilobases). Muitos genes envolvidos em DHRs, como o gene *Usherin* (*USH2A*), são muito grandes (gigantes) para serem empacotados em um único vetor AAV, exigindo estratégias de *dual vector* (vetores duplos), onde o gene é dividido em duas metades e entregue por dois vetores distintos, que se recombinam dentro da célula-alvo. Essa estratégia introduz complexidade e ineficiência, pois a recombinação não é 100% garantida. Por outro lado, o gene *RPE65*, que é relativamente pequeno, cabe perfeitamente no AAV, o que contribuiu para o sucesso clínico do *Luxturna* e demonstra a importância do tamanho do gene na viabilidade da terapia gênica clássica de substituição.

4.2. Voretigene Neparvovec (Luxturna): O Marco Clínico e sua Mecanística

O voretigene neparvovec (nome comercial *Luxturna*) é o primeiro e, até o momento, único produto de terapia gênica aprovado para DHRs (mutação bialélica do gene *RPE65*). Sua mecânica se baseia na entrega de uma cópia funcional do gene *RPE65* encapsulada em um vetor AAV2. O vetor é administrado via **injeção subretiniana**, diretamente na região macular, onde o descolamento retiniano criado pela injeção permite o acesso direto ao Epitélio Pigmentar da Retina (EPR). Uma vez dentro das células do EPR, o transgene (o novo *RPE65*) é expresso, resultando na produção da enzima funcional que estava faltando, permitindo a restauração do ciclo visual e a sensibilidade à luz (MEHTA, 2020).

Os resultados dos estudos de Fase III, publicados por Bennett et al. (2018), demonstraram melhorias significativas na **sensibilidade luminosa**, medida pelo teste de mobilidade multi-luminância (MLMT), e na acuidade visual dos pacientes tratados. O sucesso do *Luxturna* não apenas validou o conceito de terapia gênica para doenças oculares, mas também estabeleceu o **procedimento subretiniano** como o padrão para entrega de vetores AAVs na retina externa. Contudo, o tratamento é caro e tem limitações: ele só é eficaz em pacientes que ainda possuem células fotorreceptoras viáveis (ou seja, em fases não terminais da doença) e é específico para a mutação *RPE65*, não sendo aplicável a nenhuma outra forma de DHR.

A resposta imune ao capsídeo do AAV é um desafio inerente à terapia gênica. Muitos indivíduos possuem **anticorpos neutralizantes** pré-existentes contra os serótipos de AAVs utilizados, devido à exposição anterior a infecções virais naturais. A presença desses anticorpos pode neutralizar o vetor antes que ele atinja as células-alvo, reduzindo drasticamente a eficácia da terapia. Isso exige o *screening* pré-tratamento dos pacientes para avaliar a titulação de anticorpos. Essa limitação está impulsionando a pesquisa em novas estratégias de *imunossupressão* ou no desenvolvimento de

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

vetores de AAVs **pseudotipados** ou sintéticos que são menos reconhecidos pelo sistema imune do hospedeiro, permitindo o tratamento seguro de uma população maior de pacientes.

5. EDIÇÃO GENÔMICA COM CRISPR-CAS9: PROMESSAS E DESAFIOS NA CORREÇÃO DO DNA

5.1. Mecanismo de Ação do CRISPR-Cas9: Precisão no Genoma Ocular

A tecnologia **CRISPR-Cas9** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats e a endonuclease associada) é uma ferramenta de **edição genômica** que oferece um nível de precisão molecular incomparável. Diferente da terapia gênica de substituição, que adiciona um gene saudável, o CRISPR-Cas9 permite **cortar e editar** o DNA diretamente no local exato da mutação. O sistema é composto por uma proteína endonuclease (Cas9) e um RNA guia (*sgRNA*) que direciona a Cas9 para uma sequência específica no genoma. Após o corte da dupla fita de DNA, a célula ativa seus mecanismos de reparo (principalmente a junção de extremidades não homólogas, NHEJ, ou o reparo dirigido por homologia, HDR), permitindo que os cientistas insiram, deletem ou corrijam a mutação (JINEK et al., 2012).

O potencial do CRISPR-Cas9 é particularmente notável para DHRs causadas por mutações de **ganho de função**(doenças autossômicas dominantes, como a retinose pigmentar causada por mutações *RHO*), onde a proteína defeituosa é tóxica e precisa ser eliminada. Nesses casos, a terapia não precisa apenas silenciar (silenciamento), mas pode buscar a correção da mutação ou a eliminação do gene defeituoso. A abordagem *in vivo* na retina, onde os componentes CRISPR (Cas9 e *sgRNA*) são encapsulados em vetores AAVs e injetados, é a estratégia mais testada. Estudos pré-clínicos demonstraram que a edição genômica na retina é viável e pode corrigir mutações que levariam à degeneração, provando a aplicabilidade da ferramenta em tecidos sensoriais.

A primeira terapia de edição genômica *in vivo* a entrar em testes clínicos (Phase I) para uma DHR foi a **EDIT-101**, projetada para tratar a Amaurose Congênita de Leber tipo 10 (ACL10) causada por uma mutação específica no gene *CEP290*. O *CEP290* é um gene muito grande, e a terapia busca corrigir a mutação diretamente dentro dos fotorreceptores. O acompanhamento desses pacientes fornecerá dados cruciais sobre a segurança e a eficácia da edição genômica *in vivo* em humanos. O oftalmologista clínico precisa entender que a edição genômica representa a **segunda onda da terapia gênica**, prometendo expandir o tratamento para mutações que são intratáveis pela simples substituição gênica.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

5.2. Desafios de Especificidade e Efeitos Off-Target na Retina

O maior desafio técnico e ético do sistema CRISPR-Cas9 reside no potencial de gerar **efeitos *off-target*** (cortes não desejados). O sgRNA pode se ligar e direcionar a Cas9 para sequências no genoma que são semelhantes, mas não idênticas, ao alvo, resultando em mutações em locais inesperados. Na retina, onde a precisão é crucial e a regeneração celular é limitada, um corte *off-target* poderia levar à morte celular (apoptose) ou, em teoria, à formação de tumores (neoplasia), comprometendo a segurança do paciente. A pesquisa atual está focada no desenvolvimento de sistemas Cas9 de **alta fidelidade** (high-fidelity Cas9) e na otimização dos RNAs guias para aumentar a especificidade da edição.

Além da segurança, a **eficiência de entrega** dos componentes CRISPR é complexa. O tamanho combinado da endonuclease Cas9 e do sgRNA muitas vezes excede a capacidade de carga padrão dos vetores AAVs mais eficientes, forçando o uso de vetores duplos ou de vetores AAVs mais novos e menos compreendidos. Garantir que uma dose terapêutica suficiente atinja o núcleo dos fotorreceptores sem causar toxicidade é uma linha tênue que define o sucesso ou o fracasso clínico. O oftalmologista deve monitorar não apenas a função visual, mas também a **integridade estrutural da retina** (via OCT e autofluorescência) para detectar qualquer sinal de toxicidade induzida pelo vetor ou pelo próprio sistema CRISPR.

O reparo celular após o corte da Cas9 é outro ponto de controle. O reparo via NHEJ (não homólogo) é eficiente, mas tende a ser errôneo (inserindo ou deletando bases), sendo útil para **silenciamento** (destruir o gene). No entanto, para **correção precisa** (substituir uma base defeituosa), é necessário o reparo dirigido por homologia (HDR), que é muito menos eficiente em células quiescentes como os fotorreceptores. Essa limitação impulsiona a pesquisa em **edição de base** (*base editing*), que utiliza enzimas derivadas de Cas9 (cataliticamente inativas) para converter quimicamente uma base em outra (ex: A para G) sem criar o corte da dupla fita, prometendo maior segurança e precisão para a correção de mutações pontuais.

6. AVANÇOS CLÍNICOS E A JANELA TERAPÊUTICA: IMPLICAÇÕES PARA O OFTALMOLOGISTA

6.1. O Sucesso dos Ensaios Clínicos e a Expansão dos Alvos Genéticos

O sucesso do *Luxturna* impulsionou um vasto portfólio de ensaios clínicos focados em outras mutações de DHRs. Atualmente, há dezenas de terapias gênicas em diferentes fases de desenvolvimento, visando genes como *CHM* (para coroidermia), *RS1* (para retinosquise ligada ao X), *USH2A* (para síndrome de Usher tipo II) e o gene da rodopsina (*RHO*) em suas mutações recessivas (SILVA, 2021). Os resultados preliminares desses ensaios mostram consistentemente

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

um bom perfil de segurança e sinais de estabilização ou, em alguns casos, de melhora na acuidade visual e no campo visual, especialmente em pacientes com progressão mais lenta e nos quais a intervenção ocorreu em **estágios iniciais** da doença. A demonstração de eficácia em múltiplos genótipos reforça a terapia gênica como uma plataforma terapêutica e não apenas como uma solução isolada.

O oftalmologista precisa estar atento à crucialidade da **janela terapêutica**. A terapia gênica visa **resgatar** células fotorreceptoras que ainda estão vivas, mas disfuncionais; ela não é capaz de **regenerar** células que já morreram. Portanto, quanto mais cedo a intervenção ocorrer, maior a população de células viáveis a serem tratadas e melhor o prognóstico visual. Isso impõe a necessidade de um **diagnóstico genético precoce**, idealmente na infância ou adolescência, antes que a degeneração tenha avançado a estágios terminais. A educação do paciente e de seus familiares sobre a importância da genotipagem oportuna é agora parte integrante da consulta oftalmológica especializada.

Os ensaios clínicos estão fornecendo dados valiosos sobre a **dose ideal do vetor**. Doses mais altas aumentam a probabilidade de transdução (sucesso da entrega do gene), mas também elevam o risco de inflamação e toxicidade retiniana, que podem ser detectadas por exames de imagem como a Tomografia de Coerência Óptica (OCT). A Gestão da Inflamação pós-cirúrgica, que geralmente exige o uso de corticosteroides sistêmicos e tópicos, é uma área de pesquisa crítica. O oftalmologista que administra a terapia gênica deve ser proficiente em **monitoramento pós-operatório**, sabendo diferenciar a inflamação benigna e esperada da inflamação grave que pode levar à perda de fotorreceptores.

6.2. Estratégias para Superar Limitações de Entrega: A Nova Geração de Vetores

Para superar as limitações de capacidade de carga e imunogenicidade dos AAVs convencionais, a pesquisa está investindo na **nova geração de vetores**. Isso inclui o desenvolvimento de AAVs sintéticos (ou bioengenheirados) com capsídeos quimicamente modificados para exibir **tropismo aprimorado** e menor antigenicidade, permitindo a transdução eficiente de fotorreceptores após injeção intravítrea mais segura. Além disso, vetores não virais (como lipossomas e nanopartículas lipídicas) estão sendo explorados para a entrega de mRNA e componentes CRISPR, pois não estão limitados pela capacidade de carga do capsídeo e podem evitar a imunidade pré-existente ao vírus.

Outra área de intensa investigação é a **terapia celular combinada**. Pacientes em estágios avançados de DHRs, nos quais a maioria dos fotorreceptores já está perdida, não se beneficiam da terapia gênica de resgate. Para esses casos, a esperança reside na combinação da **terapia gênica** (para fornecer fatores neuroprotetores ou modulares) com a **terapia de substituição celular**, utilizando células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) diferenciadas em células do EPR ou fotorreceptores. O transplante dessas células de reposição pode restaurar a estrutura retiniana,

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

exigindo que o oftalmologista desenvolva proficiência em técnicas de cirurgia vitreorretiniana e monitoramento de enxertos celulares, o que representa o futuro da cirurgia retiniana.

A tecnologia de **edição de base** (*base editing*) e de *prime editing* são o futuro da precisão. Como mencionado, essas ferramentas permitem a correção de mutações pontuais (que representam a maioria das DHRs) sem causar o corte da dupla fita de DNA, aumentando dramaticamente o perfil de segurança em tecidos sensíveis como a retina. Embora ainda em fases pré-clínicas para oftalmologia, o monitoramento do desenvolvimento dessas tecnologias é crucial. O oftalmologista do futuro será capaz de oferecer terapias personalizadas, escolhendo a ferramenta molecular ideal (substituição, silenciamento ou edição) com base na mutação genética específica do paciente.

7. IMPLICAÇÕES ÉTICAS, REGULATÓRIAS E O CUSTO DA MEDICINA DE PRECISÃO

7.1. O Desafio Ético e a Comunicação de Risco da Intervenção Genômica

A introdução da terapia gênica e da edição genômica na Oftalmologia levanta questões éticas profundas que o médico deve endereçar com total transparência. A principal delas reside na **comunicação de risco**, especialmente em relação aos efeitos *off-target* do CRISPR-Cas9 e à irreversibilidade da edição genômica somática. O consentimento informado deve ser robusto e incluir uma discussão clara sobre os riscos potenciais (incluindo o risco teórico de neoplasia), os benefícios esperados (melhora na mobilidade e sensibilidade à luz, mas não necessariamente restauração da acuidade visual perfeita) e as incertezas de longo prazo sobre a durabilidade da expressão gênica e a segurança.

A questão da **equidade e do acesso** é um desafio ético e social. Terapias gênicas, como o *Luxturna*, são notoriamente caras, representando um custo por olho que pode ser proibitivo para a maioria dos sistemas de saúde globais e de pacientes. O oftalmologista, como defensor do paciente, deve participar do debate sobre modelos de pagamento baseados em valor (*value-based payment*), onde o pagamento do tratamento é distribuído ao longo do tempo e condicionado à manutenção da eficácia visual. Além disso, há o desafio ético de **triagem de pacientes**, onde a decisão sobre quem recebe o tratamento (priorizando pacientes com células viáveis e melhor prognóstico) deve ser transparente e justa, evitando vieses socioeconômicos ou geográficos (MEHTA, 2020).

A **edição na linha germinativa** (células reprodutivas), embora atualmente proibida e eticamente inaceitável para fins clínicos, é um tema de constante vigilância. A edição somática (células não reprodutivas, como as da retina) é aceita sob estrito controle regulatório, pois o risco é restrito ao paciente. No entanto, o oftalmologista deve ser o primeiro a educar a comunidade e as autoridades

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

sobre a distinção entre esses dois tipos de edição, garantindo que o medo da edição germinativa não paralise os avanços cruciais da edição somática que visa curar doenças debilitantes.

7.2. Regulamentação e Acompanhamento de Longo Prazo pela ANVISA e FDA

O processo regulatório para terapias gênicas e edições genômicas é complexo, exigindo um rigor e um acompanhamento de longo prazo sem precedentes. Agências reguladoras como a FDA (EUA) e a ANVISA (Brasil) estabeleceram caminhos acelerados para a aprovação de terapias para doenças raras (como as DHRs), mas exigem extensos dados de segurança. O protocolo de acompanhamento para pacientes tratados com terapia gênica frequentemente se estende por 15 anos ou mais, para monitorar a durabilidade da expressão do gene, a persistência de vetores virais e, crucialmente, o surgimento tardio de toxicidade ou neoplasias relacionadas à integração do vetor (ou a efeitos *off-target* da Cas9).

A padronização das **metodologias de avaliação de eficácia** é um desafio regulatório em andamento. Além dos testes tradicionais de acuidade visual (Tabela de Snellen) e campo visual, o sucesso da terapia gênica em DHRs exige métricas funcionais mais sensíveis, como o já mencionado teste de mobilidade multi-luminância (MLMT), que avalia a capacidade do paciente de navegar em um ambiente com diferentes níveis de iluminação. A padronização desses testes é essencial para garantir que os resultados dos ensaios clínicos sejam comparáveis e reprodutíveis em todo o mundo, facilitando o processo de aprovação regulatória e a adoção clínica.

Os oftalmologistas envolvidos na administração dessas terapias devem se reportar a **registros e bancos de dados nacionais e internacionais** para garantir a vigilância de longo prazo. A necessidade de rastrear o destino e a segurança de cada lote de vetor AAV injetado é uma exigência regulatória que garante a segurança do paciente e o acúmulo de dados de mundo real (real-world evidence) que complementam os dados dos ensaios clínicos. O domínio dos processos de submissão regulatória e a compreensão das políticas de farmacovigilância e genômica são novas responsabilidades do oftalmologista do futuro.

8. CONCLUSÃO

A incursão da **terapia gênica** e da **edição genômica** no campo da Oftalmologia representa o avanço mais significativo no tratamento de cegueira hereditária desde a invenção da cirurgia de catarata. A retina, como modelo ideal para a intervenção genética, validou o conceito de que doenças monogênicas incuráveis podem ser transformadas em condições tratáveis, oferecendo esperança real a milhões de pacientes. O sucesso do voretigene neparvovec (*Luxturna*) no tratamento da mutação *RPE65* demonstrou a eficácia da substituição gênica e estabeleceu os **vetores virais adenoassociados (AAVs)** como o padrão-ouro para a entrega segura do material

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

genético *in vivo*. Esta primeira onda de terapias gênicas de substituição está agora se expandindo para dezenas de outros genótipos de DHRs, exigindo que o oftalmologista integre o **diagnóstico genético** como um passo obrigatório e precoce na avaliação clínica.

A emergência da **edição genômica com CRISPR-Cas9** sinaliza a próxima fronteira terapêutica, prometendo abordar mutações de **ganho de função** e outras que são intratáveis pela simples substituição. O potencial de correção precisa do DNA na sua localização nativa é enorme, mas vem acompanhado de desafios críticos de segurança e ética. A questão dos **efeitos *off-target*** e a necessidade de sistemas de entrega mais eficientes (AAVs bioengenheirados ou nanopartículas) são o foco da pesquisa atual. A colaboração entre oftalmologistas, geneticistas e bioengenheiros é indispensável para refinar a tecnologia e garantir que a precisão molecular seja acompanhada da máxima segurança e eficácia clínica, sendo que o monitoramento rigoroso da integridade retiniana pós-injeção será o novo padrão de vigilância.

O papel do oftalmologista Roberto Paione Gasparini, nesse cenário, transcende a prática clínica tradicional, exigindo proficiência em **medicina translacional e aconselhamento genético**. O médico deve ser o elo entre a complexidade molecular e a esperança do paciente, comunicando os riscos e os benefícios com clareza, especialmente em relação à **janela terapêutica** ideal. A intervenção precoce, quando ainda existem células fotorreceptoras viáveis, é o fator prognóstico mais importante, reforçando a urgência do *screening* e da genotipagem oportuna em crianças e adolescentes diagnosticados com DHRs.

Os desafios de **acesso e equidade** no tratamento de DHRs são inseparáveis dos avanços científicos. O custo elevado das terapias gênicas exige um debate ético e regulatório sobre modelos de financiamento baseados em valor, que garantam que as inovações salvem a visão e não apenas se tornem acessíveis a uma elite. A padronização das métricas de eficácia (além da acuidade visual) e a vigilância de longo prazo (por mais de uma década) são imposições regulatórias que demonstram a seriedade do compromisso com a segurança e a durabilidade dessas intervenções genômicas.

Em síntese, a Oftalmologia, impulsionada pela genômica, está na vanguarda da revolução da medicina de precisão. O futuro não promete apenas a estabilização da doença, mas a **cura** ou a reversão da perda visual. A pesquisa continuará a focar na superação das limitações de entrega de vetores, no aprimoramento da fidelidade do CRISPR e na exploração de terapias combinadas (gênica e celular) para estágios avançados da doença. O domínio desses princípios é a nova fronteira para o oftalmologista que aspira a oferecer o que há de mais avançado em cuidados com a visão.

Conclui-se, de forma enfática, que a terapia gênica e a edição genômica não são apenas um tópico de pesquisa, mas uma **realidade clínica** que está sendo incorporada ao armamentário terapêutico da Oftalmologia. O sucesso nessa área demonstra o poder da ciência básica em resolver problemas

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

clínicos crônicos, estabelecendo um novo padrão de excelência e esperança no tratamento das distrofias retinianas hereditárias.

REFERÊNCIAS

BENNETT, Jean. et al. Safety and Efficacy of Voretigene Neparvovec in Children and Adults with Leber Congenital Amaurosis Due to RPE65 Mutations. **The Lancet**, v. 390, n. 10094, p. 849-860, 2017.

JINEK, Martin. et al. A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. **Science**, v. 337, n. 6096, p. 816-821, 2012.

MEHTA, B. P. Gene Therapy in Ophthalmology: Current Status and Future Perspectives. **Current Opinion in Ophthalmology**, v. 31, n. 5, p. 382-389, 2020.

NAGEL, J. D. The Ethics of Genome Editing in Ocular Disease. **Molecular Therapy**, v. 28, n. 1, p. 7-10, 2020.

SILVA, A. C. Translational Research in Gene Therapy for Inherited Retinal Diseases. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 37, n. 1, p. 28-36, 2021.

STONE, Edwin M. Genetic Testing for Inherited Eye Diseases. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 35, p. 115-132, 2013.

TANG, L. I. Advances in the Development of Next-Generation Adeno-Associated Virus Vectors for Retinal Gene Therapy. **Vision Research**, v. 182, p. 1-12, 2021.

VERNON, S. A. Inherited Retinal Diseases: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Options. **Survey of Ophthalmology**, v. 66, n. 6, p. 942-959, 2021.

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença CreativeCommons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.