Revista Eletrônica ACERVO CIENTÍFICO
ISSN 2595-7899

Terapia gênica na beta-talassemia: avanços, desafios e perspectivas clínicas

Gene therapy for beta-thalassemia: advances, challenges, and clinical perspectives

Terapia génica en la beta-talasemia: avances, desafíos y perspectivas clínicas

Laís Macêdo Maciel[1], Gabriel Lúcio Guimarães dos Santos[1], Ednayran da Silva Galdino[1], Ana Luiza Costa Ferreira[2] , Sara Prata Barbosa[1], Marcela Temporal Bessoni[1], Renata Alexandria Monteiro[3], Bruna Barros de Queiroz[4], José do Carmo Barbosa Neto[4], Erick Gomes da Silva[4].

RESUMO

Objetivo: Analisar os avanços, os desafios e as perspectivas clínicas da terapia gênica no tratamento da beta-talassemia, destacando as principais estratégias terapêuticas e as evidências científicas disponíveis. **Revisão bibliográfica:** A beta-talassemia é uma hemoglobinopatia hereditária causada por mutações no gene da β-globina, responsável por importante morbidade e dependência de transfusões sanguíneas e terapia quelante de ferro. Embora essas abordagens tenham aumentado a sobrevida dos pacientes, elas não corrigem o defeito genético responsável pela doença e estão associadas a diversas complicações. Nesse contexto, a terapia gênica tem emergido como uma alternativa terapêutica promissora, com destaque para a utilização de vetores lentivirais e da tecnologia CRISPR-Cas9, capazes de restaurar a produção de hemoglobina funcional ou induzir a expressão de hemoglobina fetal. Ensaios clínicos recentes demonstram resultados encorajadores, incluindo redução da dependência transfusional; entretanto, ainda existem desafios relacionados à segurança, ao custo, à acessibilidade e à implementação clínica dessas tecnologias. **Considerações finais:** A terapia gênica representa uma das principais perspectivas para o tratamento da beta-talassemia, com potencial para modificar significativamente o prognóstico da doença. Contudo, estudos adicionais são necessários para consolidar sua eficácia e segurança em longo prazo, além de ampliar o acesso a essa modalidade terapêutica.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias, Edição gênica, Vetores lentivirais, Hemoglobina fetal.

ABSTRACT

Objective: To analyze the advances, challenges, and clinical perspectives of gene therapy for beta-thalassemia, highlighting the main therapeutic strategies and the available scientific evidence. **Literature review:** Beta-thalassemia is a hereditary hemoglobinopathy caused by mutations in the β-globin gene, leading to significant morbidity and dependence on regular blood transfusions and iron chelation therapy. Although these approaches have improved patient survival, they do not correct the underlying genetic defect and are associated with several complications. In this context, gene therapy has emerged as a promising therapeutic alternative, particularly through the use of lentiviral vectors and CRISPR-Cas9 technology, which can restore functional hemoglobin production or induce fetal hemoglobin expression. Recent clinical trials have reported encouraging results, including reduced transfusion dependence. However, challenges related to safety, cost,

[1] Laboratório de Hematologia e Biologia Molecular, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE.
[2] Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE.
[3] Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia em Saúde, Instituto Aggeu Magalhães (IAM-Fiocruz), Recife – PE.
[4] Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE.

SUBMETIDO EM: 8/2026 | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

accessibility, and clinical implementation remain. **Final considerations:** Gene therapy represents one of the most promising therapeutic approaches for beta-thalassemia, with the potential to significantly improve disease prognosis. Nevertheless, further studies are required to establish its long-term efficacy and safety and to expand access to this therapeutic modality.

Keywords: Hemoglobinopathies, Gene editing, Lentiviral vectors, Fetal hemoglobin.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los avances, los desafíos y las perspectivas clínicas de la terapia génica en el tratamiento de la beta-talasemia, destacando las principales estrategias terapéuticas y la evidencia científica disponible. **Revisión bibliográfica:** La beta-talasemia es una hemoglobinopatía hereditaria causada por mutaciones en el gen de la β-globina, responsable de una importante morbilidad y de la dependencia de transfusiones sanguíneas periódicas y terapia quelante del hierro. Aunque estos tratamientos han mejorado la supervivencia de los pacientes, no corrigen el defecto genético subyacente y se asocian con diversas complicaciones. En este contexto, la terapia génica ha surgido como una alternativa terapéutica prometedora, especialmente mediante el uso de vectores lentivirales y de la tecnología CRISPR-Cas9, capaces de restaurar la producción de hemoglobina funcional o inducir la expresión de hemoglobina fetal. Ensayos clínicos recientes han mostrado resultados alentadores, incluida la reducción de la dependencia transfusional. Sin embargo, todavía persisten desafíos relacionados con la seguridad, el costo, la accesibilidad y la implementación clínica de estas tecnologías. **Consideraciones finales:** La terapia génica representa una de las principales perspectivas para el tratamiento de la beta-talasemia, con potencial para modificar significativamente el pronóstico de la enfermedad. No obstante, se requieren estudios adicionales para consolidar su eficacia y seguridad a largo plazo, además de ampliar el acceso a esta modalidad terapéutica.

Palabras clave: Hemoglobinopatías, Edición génica, Vectores lentivirales, Hemoglobina fetal.

INTRODUÇÃO

A beta-talassemia é uma doença hematológica hereditária causada pela redução ou ausência da síntese das cadeias β-globina da hemoglobina, resultando em eritropoiese ineficaz, anemia microcítica e hipocrômica de intensidade variável e diversas manifestações clínicas decorrentes da anemia crônica. A doença apresenta elevada prevalência em regiões do Mediterrâneo, Oriente Médio, norte da Índia, Ásia Central e sul da China, em decorrência de fatores genéticos e dos movimentos migratórios observados nas últimas décadas. Estima-se que aproximadamente 1,5% da população mundial seja portadora de mutações associadas às talassemias, sendo registrados cerca de 90.000 novos casos de beta-talassemia anualmente (HOFFMAN R, et al., 2022; WEATHERALL DJ, 2001). O tratamento convencional da beta-talassemia baseia-se, principalmente, em transfusões sanguíneas regulares e terapia com quelantes de ferro, abordagens que contribuíram significativamente para o aumento da sobrevida dos pacientes. Entretanto, essas estratégias não corrigem o defeito genético responsável pela doença e estão associadas a complicações que impactam a qualidade de vida dos pacientes (CAPPELLINI MD, et al., 2008; RUND D e RACHMILEWITZ E, 2005).

Nesse contexto, os avanços da terapia gênica têm modificado o panorama terapêutico da beta-talassemia. Estratégias baseadas na transferência gênica mediada por vetores lentivirais e na edição gênica utilizando a tecnologia CRISPR-Cas9 vêm demonstrando resultados promissores ao restaurar a produção de hemoglobina funcional ou estimular mecanismos compensatórios, como a reativação da hemoglobina fetal. Apesar dos avanços alcançados, ainda existem desafios relacionados à segurança, eficácia em longo prazo, acessibilidade e implementação clínica dessas tecnologias, evidenciando a necessidade de reunir e analisar criticamente as evidências científicas disponíveis (HOFFMAN R, et al., 2022; RUND D e RACHMILEWITZ E, 2005).

O presente artigo tem como objetivo reunir e analisar as evidências científicas disponíveis sobre os avanços e as perspectivas da terapia gênica na beta-talassemia, por meio de uma revisão bibliográfica. Busca-se analisar criticamente as principais estratégias terapêuticas em desenvolvimento, com destaque para a utilização de vetores lentivirais e da tecnologia CRISPR-Cas9, abordando seus mecanismos de ação, aplicações clínicas, eficácia, limitações e desafios. Além disso, são discutidas as perspectivas futuras dessa

abordagem terapêutica e seu potencial para modificar o manejo clínico e o prognóstico dos pacientes com beta-talassemia.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Panorama epidemiológico da beta-talassemia

A beta-talassemia configura-se como uma das condições genéticas recessivas mais frequentes globalmente, apresentando elevada prevalência principalmente em populações do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia, com taxas expressivas de portadores registradas em Chipre (14%) e na Sardenha (12%) (GALANELLO R e ORIGA R, 2010).

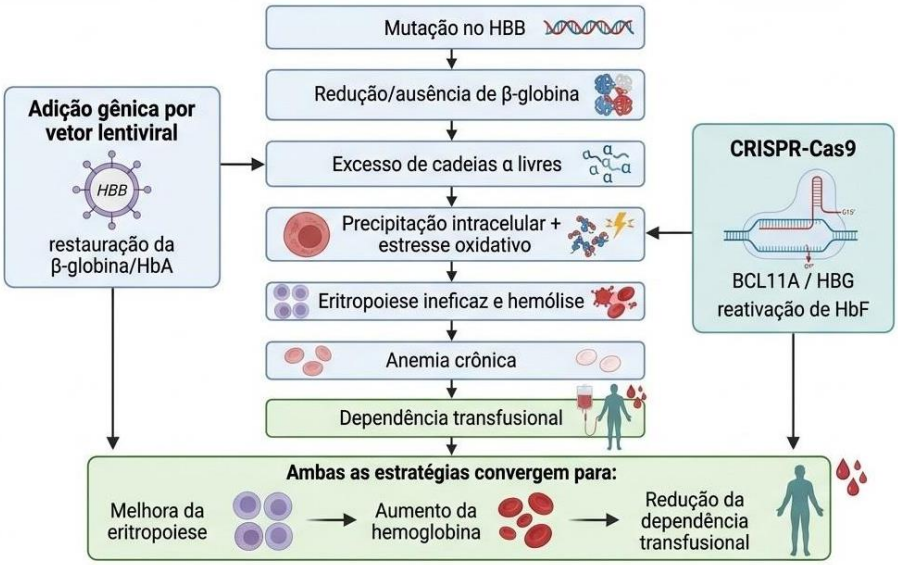
A distribuição geográfica da beta-talassemia está historicamente associada a regiões endêmicas de malária, em decorrência de pressões de seleção natural. Entretanto, os movimentos migratórios contribuíram para a expansão da doença para outras regiões (GALANELLO R e ORIGA R, 2010; FLINT J, et al., 1993). Estima-se que aproximadamente 1,5% da população mundial seja portadora de mutações associadas à beta-talassemia, com cerca de 60.000 novos casos sintomáticos anuais, concentrados principalmente em países em desenvolvimento (ORIGA R, 2017; CAPPELLINI MD, et al., 2008).

Bases moleculares, fisiopatologia e manifestações clínicas da beta-talassemia

A beta-talassemia é causada por mutações no gene HBB, responsável pela síntese da cadeia globínica β, resultando em síntese reduzida (β^+) ou ausente (β^0) dessas cadeias. Esse déficit provoca desequilíbrio entre as cadeias globínicas e acúmulo de cadeias α livres, cuja instabilidade e precipitação nos precursores eritroides promovem eritropoiese ineficaz e hemólise, determinando a anemia crônica característica da doença (SANCHEZ-VILLALOBOS M, et al., 2022; RUND D e RACHMILEWITZ E, 2005).

A precipitação das cadeias α também provoca alterações na membrana eritrocitária, favorecendo a destruição precoce das hemácias, principalmente no baço (ZAGO MA, et al., 2013). Além disso, a degradação dos eritrócitos libera hemoglobina, heme e ferro, que favorecem a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs), intensificando o estresse oxidativo e contribuindo para lesões em diferentes órgãos (RUND D e RACHMILEWITZ E, 2005). Paralelamente, a eritropoiese ineficaz promove expansão da medula óssea e aumento da absorção intestinal de ferro, agravando a sobrecarga férrica observada nesses pacientes (**Figura 1**) (ZAGO MA, et al., 2013).

Figura 1 - Relação entre a fisiopatologia da beta-talassemia e os alvos da terapia gênica.



Fonte: Maciel LM, et al., 2026 com base nas evidências discutidas na presente revisão.

A gravidade da beta-talassemia correlaciona-se diretamente ao comprometimento da síntese de β-glA gravidade da beta-talassemia está relacionada ao comprometimento da síntese de β-globina. Clinicamente, a doença pode ser classificada em menor ou traço talassêmico, geralmente assintomático e associado à microcitose, hipocromia e HbA_2 elevada (MOTTA I, et al., 2020); intermediária, de gravidade variável e com necessidade ocasional de transfusões; e maior, caracterizada por anemia grave e dependência transfusional crônica (SANCHEZ-VILLALOBOS M, et al., 2022). Nas formas mais graves, podem ocorrer fadiga, hepatoesplenomegalia, deformidades ósseas decorrentes da expansão medular, atraso no crescimento e complicações associadas à sobrecarga de ferro (ZAGO MA, et al., 2013).

Nos primeiros meses de vida, essas manifestações costumam estar ausentes devido à predominância da hemoglobina fetal (HbF). Com sua substituição progressiva pela hemoglobina adulta (HbA), as manifestações clínicas tornam-se evidentes. A persistência de níveis elevados de HbF está associada a fenótipos mais brandos, pois reduz o excesso de cadeias α livres e atenua a eritropoiese ineficaz. Esse efeito fundamenta estratégias terapêuticas voltadas à reativação da expressão da γ-globina e ao aumento da produção de HbF (FIBACH E e RACHMILEWITZ EA, 2017).

Limitações das terapias convencionais

O tratamento da beta-talassemia evoluiu significativamente nas últimas décadas, proporcionando aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida dos pacientes. As principais estratégias terapêuticas incluem transfusões sanguíneas, terapia quelante de ferro, esplenectomia, hidroxiureia e, em casos selecionados, transplante de células-tronco hematopoiéticas (FORNI GL, et al., 2023; SAEIDNIA M, et al., 2023).

As transfusões regulares de concentrado de hemácias constituem a base terapêutica para pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão, pois restauram os níveis de hemoglobina e reduzem a eritropoiese ineficaz (CAPPELLINI MD, et al., 2014).

Entretanto, promovem acúmulo progressivo de ferro, aumentando o risco de complicações cardíacas, hepáticas e endócrinas (TRIPATHI P, 2023). Dessa forma, a terapia quelante torna-se necessária para reduzir a sobrecarga férrica e prevenir danos aos órgãos, embora seu uso contínuo, efeitos adversos e necessidade de adesão possam comprometer sua efetividade (TUNÇ S e SARBAY H, 2022). Embora eficaz, esse tratamento exige uso contínuo, apresenta efeitos adversos e depende de elevada adesão do paciente, fatores que podem comprometer sua efetividade clínica.

Em casos selecionados, a esplenectomia pode reduzir a destruição periférica das hemácias, porém está associada ao risco de infecções e eventos trombóticos. A hidroxiureia, por sua vez, busca estimular a produção de HbF, apresentando resposta clínica variável (HATAMLEH MI, et al., 2023; CHAUHAN W, et al., 2022).

Historicamente, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas consolidou-se como a principal abordagem curativa, por substituir a hematopoiese do paciente por células de um doador compatível. Entretanto, sua aplicabilidade é limitada pela disponibilidade de doadores e por riscos como a doença do enxerto contra o hospedeiro (FORNI GL, et al., 2023).

Esse cenário curativo exclusivo foi recentemente transformado com a aprovação regulatória das primeiras terapias gênicas para beta-talassemia dependente de transfusão, como o betibeglogene autotemcel (aprovado pela FDA em 2022) e o exagamglogene autotemcel (aprovado em 2024), posicionando a manipulação genética autóloga como uma alternativa concreta ao transplante alogênico tradicional (LOCATELLI F, et al., 2024; LOCATELLI F, et al., 2022). Portanto, a terapia gênica surge como uma estratégia promissora por buscar corrigir ou compensar diretamente a mutação responsável pela redução da síntese de β-globina.

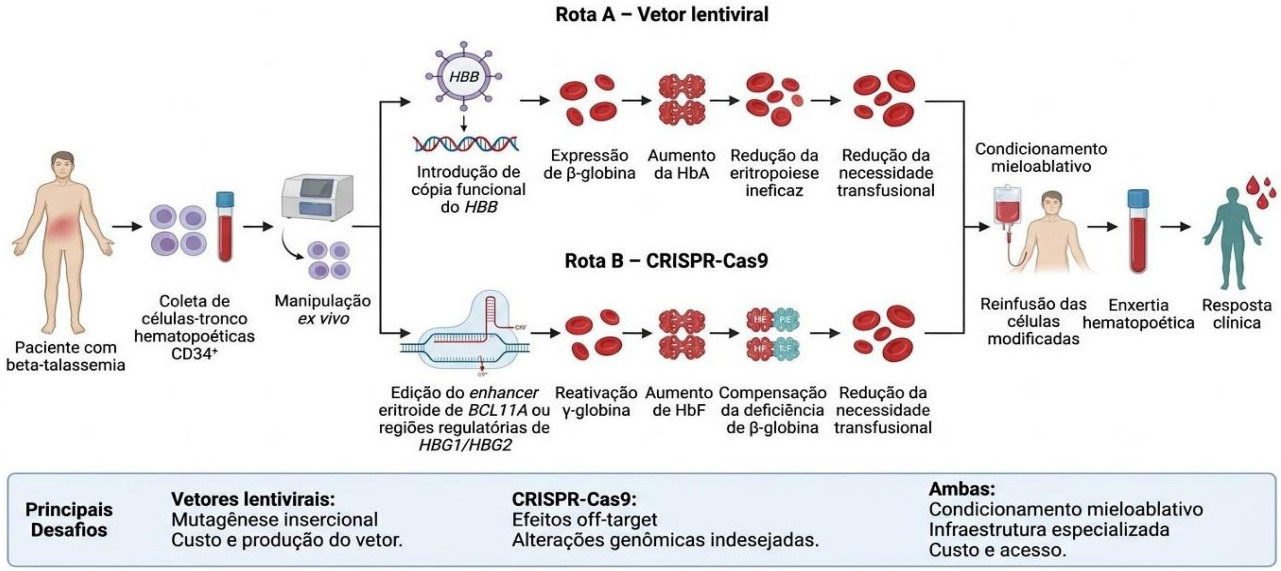
Terapia gênica como abordagem terapêutica

A terapia gênica consiste na utilização de material genético para tratar doenças por meio da introdução, modificação ou inibição de genes em células-alvo, promovendo a expressão de um gene terapêutico, silenciando um gene patológico ou corrigindo alterações genéticas específicas (THOMPSON AA, et al., 2018; GONÇALVES G e PAIVA R, 2017). Nas hemoglobinopatias, como a anemia falciforme e a beta-talassemia, que apresentam causas moleculares bem definidas, uma das principais estratégias baseia-se na utilização

de células-tronco hematopoéticas autólogas modificadas ex vivo (AZEVEDO DJ, et al., 2023; MAGRIN E, et al., 2019). Essa estratégia viabiliza a manipulação direta e segura das próprias células do paciente, mitigando barreiras imunológicas.

Na beta-talassemia, essas células podem ser geneticamente modificadas para restaurar a produção de β-globina ou estimular mecanismos compensatórios, como o aumento da hemoglobina fetal (HbF). Após a modificação, as células são reinfundidas no paciente, permitindo a reconstituição da hematopoiese com células geneticamente modificadas (**Figura 1**, **Figura 2**) (MAIO KT e HAMERSCHLAK N, 2024).

Figura 2 - Principais estratégias de terapia gênica aplicadas à beta-talassemia.



Principais Desafios	Vetores lentivirais:	CRISPR-Cas9:	Ambas:
	Mutagênese insercional Custo e produção do vetor.	Efeitos off-target Alterações genômicas indesejadas.	Condicionamento mieloablativo Infraestrutura especializada Custo e acesso.

Fonte: Maciel LM, et al., 2026 com base nas evidências discutidas na presente revisão.

Terapia gênica mediada por vetores lentivirais

Os vetores lentivirais, derivados do HIV-1, constituem uma das principais plataformas de transferência gênica utilizadas no tratamento de doenças monogênicas, incluindo a beta-talassemia. Esses vetores são capazes de transduzir células quiescentes e em divisão e promover a integração estável do material genético terapêutico ao genoma celular (POLETTI V e MAVILIO F, 2021; DONG AC e RIVELLA S, et al., 2017). Para garantir maior segurança biológica, são modificados de modo a preservar os elementos necessários à transferência gênica, eliminando genes relacionados à replicação e à produção de partículas virais infectantes (POLETTI V e MAVILIO F, 2021).

Na beta-talassemia, uma das principais estratégias consiste na adição de uma cópia funcional do gene HBB às células-tronco hematopoéticas autólogas, visando restaurar a produção de β-globina e, consequentemente, de HbA. Para assegurar expressão adequada do transgene, são incorporados elementos regulatórios da Região de Controle do Locus (Locus Control Region – LCR), incluindo os sítios hipersensíveis HS2, HS3 e HS4, importantes para a expressão eritroide da β-globina (MAGRIN E, et al., 2019; DONG AC e RIVELLA S, et al., 2017).

Outra estratégia mediada por vetores lentivirais busca aumentar a produção de HbF por meio da reativação da γ-globina. Níveis elevados de HbF estão associados a fenótipos mais brandos da beta-talassemia, pois reduzem o acúmulo de cadeias α livres e a eritropoiese ineficaz. Nesse contexto, fatores de transcrição envolvidos na repressão da γ-globina, como BCL11A e LRF, constituem potenciais alvos terapêuticos (MAGRIN E, et al., 2019; GONZALEZ A, et al., 2018; HANAWA H, et al., 2004). As células-tronco hematopoéticas autólogas modificadas ex vivo são posteriormente reinfundidas no paciente após condicionamento mieloablativo (**Figura 2**).

Diferentes vetores lentivirais foram desenvolvidos para o tratamento das hemoglobinopatias. Entre eles, destacam-se o HPV569 e seu sucessor otimizado BB305, além dos vetores TNS9.3.55 e GLOBE, desenvolvidos com diferentes configurações para promover expressão terapêutica das globinas (MAGRIN E, et al., 2019; HANAWA H, et al., 2004).

Edição gênica baseada em CRISPR-Cas9

As tecnologias de edição genômica permitem modificar diretamente sequências específicas do DNA e, na beta-talassemia, têm como principais objetivos restaurar a produção de β-globina ou reativar a expressão da γ-globina, aumentando os níveis de hemoglobina fetal (HbF) (CHRISTAKOPOULOS GE, et al., 2023).

Entre essas tecnologias, destaca-se o sistema CRISPR-Cas9, que utiliza um RNA guia para direcionar a nuclease Cas9 a regiões específicas do DNA. Diferentemente das estratégias baseadas na adição gênica por vetores virais, essa tecnologia possibilita modificações direcionadas no genoma, sem a necessidade de inserção permanente de sequências exógenas (CHRISTAKOPOULOS GE, et al., 2023; RICHTER C, et al., 2012).

Na beta-talassemia, uma das principais abordagens consiste na inativação do enhancer eritroide do gene BCL11A, repressor fisiológico da expressão da γ-globina após o nascimento. A interrupção desse elemento regulatório promove a reativação da síntese de HbF em precursores eritroides adultos, reduzindo o desequilíbrio entre as cadeias globínicas e atenuando a eritropoiese ineficaz (BAUER DE, et al., 2015).

Outra estratégia envolve a edição das regiões promotoras dos genes HBG1 e HBG2, responsáveis pela γ-globina, reproduzindo variantes associadas à persistência hereditária da hemoglobina fetal (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin – HPFH). Essas modificações aumentam a produção de HbF e podem reduzir a gravidade clínica das hemoglobinopatias (**Figura 2**) (FU B, et al., 2022; DEVER DP, et al., 2016).

Evidências clínicas na beta-talassemia

Os avanços pré-clínicos possibilitaram a realização de ensaios que consolidaram a terapia gênica como uma alternativa terapêutica para pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão. Tanto a adição gênica mediada por vetores lentivirais quanto a edição gênica por CRISPR-Cas9 têm demonstrado resultados clínicos expressivos, culminando na aprovação das primeiras terapias gênicas para a doença (CHRISTAKOPOULOS GE, et al., 2023).

Entre as estratégias de adição gênica, destaca-se o vetor lentiviral BB305 (LentiGlobin®). Thompson AA, et al. (2018) avaliaram 22 pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas autólogas (CD34+) modificadas ex vivo com o vetor BB305, responsável pela expressão da hemoglobina terapêutica HbA^T87Q. Dos participantes, 15 alcançaram independência transfusional, com resposta mais expressiva entre aqueles com genótipo não-β⁰/β⁰, dos quais 12 de 13 interromperam as transfusões. Entre os nove pacientes com genótipo β⁰/β⁰ ou de gravidade equivalente, três alcançaram independência transfusional, enquanto os demais apresentaram redução mediana de 73% no volume anual de transfusões. Esses resultados demonstraram a influência do genótipo sobre a resposta à terapia.

Resultados semelhantes foram observados com outros vetores lentivirais. Em um ensaio clínico de fase I, Boulad F, et al. (2022) investigaram a segurança e a eficácia do vetor TNS9.3.55 em quatro adultos com beta-talassemia dependente de transfusão. As células-tronco hematopoéticas autólogas foram transduzidas *ex vivo* com um vetor contendo o gene funcional da β-globina humana. Embora nenhum paciente tenha alcançado independência transfusional, dois apresentaram redução de 35% e 57% na necessidade de transfusões. Os autores atribuíram esse resultado ao baixo número médio de cópias do vetor (VCN), concluindo que a terapia apresentou perfil de segurança favorável, porém ressaltando que maiores níveis de integração gênica são necessários para obtenção de benefício clínico em pacientes com genótipos mais graves.

Apesar dos resultados promissores, a ampla implementação da terapia gênica baseada em vetores lentivirais ainda enfrenta limitações importantes. O elevado custo da produção das células geneticamente modificadas, associado à complexidade do processo de manipulação *ex vivo* das células-tronco

hematopoéticas, permanece como uma das principais barreiras para sua incorporação em larga escala (IKAWA Y, et al., 2019). Nesse contexto, o desenvolvimento de linhagens celulares produtoras estáveis de vetores lentivirais representa uma estratégia potencial para reduzir os custos de fabricação e ampliar o acesso a essa modalidade terapêutica (MAMCARZ E, et al., 2019).

Os estudos clínicos envolvendo a tecnologia CRISPR-Cas9 têm apresentado resultados ainda mais expressivos. No ensaio clínico de fase III conduzido por Locatelli F, et al. (2024), 52 pacientes com beta-talassemia dependente de transfusão receberam exagamglogene autotemcel (exa-cel), terapia celular baseada na edição *ex vivo* de células-tronco hematopoéticas CD34+ via CRISPR-Cas9 para inativação do enhancer eritroide do gene BCL11A. Entre os 35 participantes com seguimento suficiente para avaliação, 32 (91%) atingiram independência transfusional por pelo menos 12 meses consecutivos. Durante esse período, as médias de hemoglobina total e fetal foram de 13,1 g/dL e 11,9 g/dL, respectivamente. O perfil de segurança mostrou-se consistente com o transplante autólogo e o condicionamento mieloablativo com bussulfano, sem registro de óbitos ou neoplasias.

Resultados igualmente promissores foram descritos por Fu B, et al. (2022), que empregaram a mesma estratégia para deletar o enhancer +58 do gene BCL11A em células-tronco hematopoéticas CD34+ obtidas de duas crianças com beta-talassemia dependente de transfusão. Após o tratamento, ambas permaneceram livres de transfusões por mais de 18 meses, com aumento da hemoglobina de 8,2 e 10,8 g/dL para 15,0 e 14,0 g/dL, respectivamente. Esses achados reforçam que a edição gênica direcionada ao BCL11A constitui uma das abordagens mais promissoras para indução sustentada da HbF e redução da dependência transfusional em pacientes com beta-talassemia.

De forma geral, as evidências clínicas disponíveis demonstram que tanto a adição gênica mediada por vetores lentivirais quanto a edição gênica baseada em CRISPR-Cas9 apresentam resultados clínicos promissores, com elevada proporção de redução ou independência transfusional em determinados estudos, além do perfil de segurança favorável no acompanhamento de curto e médio prazo. Embora estudos com maior número de participantes e seguimento prolongado ainda sejam necessários, os resultados obtidos até o momento consolidam a terapia gênica como uma das estratégias mais promissoras para modificar o curso natural da beta-talassemia.

Desafios para a implementação da terapia gênica

Apesar do potencial curativo de tecnologias como vetores lentivirais e CRISPR-Cas9 na beta-talassemia, sua transição para a prática clínica é limitada por barreiras de segurança, altos custos, exigência de infraestrutura especializada e acesso restrito aos pacientes (MAIO KT e HAMERSCHLAK N, 2024; MAGRIN E, et al., 2019).

Do ponto de vista da eficácia, um dos principais desafios consiste em garantir uma modificação genética suficiente das células-tronco hematopoéticas para alcançar níveis terapêuticos de hemoglobina. Estudos demonstraram que baixos números de cópias do vetor podem resultar em produção insuficiente de β-globina, reduzindo a probabilidade de independência transfusional, principalmente em pacientes com genótipos mais graves, como β^0/β^0 (BOULAD F, et al., 2022; MAGRIN E, et al., 2019). Outro aspecto relevante refere-se à segurança dos procedimentos. Na terapia gênica baseada em vetores lentivirais, embora os vetores atuais apresentem perfil de segurança superior às primeiras gerações, ainda existe preocupação quanto ao risco de mutagênese insercional, em que a integração aleatória do material genético pode inadvertidamente ativar oncogenes ou inativar genes supressores de tumor. Já nas estratégias baseadas em CRISPR-Cas9, um dos principais desafios é minimizar os efeitos off-target, caracterizados pela edição de regiões não intencionais do DNA, gerando riscos de toxicidade ou oncogênese, além da possibilidade de quebras de fita dupla induzirem deleções extensas ou ativação da via p53 (POLETTI V e MAVILIO F, 2021; ANZALONE AV, et al., 2020).

Além das limitações biológicas, o processo terapêutico da terapia gênica é altamente complexo. Ele envolve a coleta de células-tronco hematopoéticas, sua manipulação *ex vivo* e o condicionamento mieloablativo do paciente para permitir o enxerto das células modificadas. Esse condicionamento intensivo expõe o indivíduo a toxicidades agudas e crônicas severas, elevando os riscos de infecções, síndromes

mielodisplásicas e leucemia mieloide aguda (FORNI GL, et al., 2023). Além disso, os aspectos econômicos e estruturais constituem outra barreira crítica, a exigência de infraestrutura altamente especializada sob padrões de Boas Práticas de Fabricação (GMP) restringe o tratamento a poucos centros de referência, inviabilizando sua implementação em regiões com recursos escassos. Somam-se a isso os elevados custos de produção dos vetores virais, da manipulação celular e do acompanhamento clínico, o que limita o acesso especialmente em países de baixa e média renda. Nesse contexto, novas estratégias para otimizar a produção de vetores lentivirais, como o desenvolvimento de linhagens celulares produtoras estáveis, vêm sendo investigadas com o objetivo de reduzir custos e ampliar a acessibilidade da terapia gênica (IKAWA Y, et al., 2019; MAMCARZ E, et al., 2019).

Por fim, embora os resultados clínicos disponíveis sejam bastante encorajadores, ainda são necessários estudos com maior número de pacientes e acompanhamento prolongado para confirmar a durabilidade da resposta terapêutica, estabelecer o perfil de segurança em longo prazo e definir quais pacientes apresentam maior benefício para cada estratégia de terapia gênica.

Perspectivas futuras

Avanços recentes mostram que a terapia gênica é uma das abordagens mais promissoras para a beta-talassemia. Ao contrário dos tratamentos convencionais, que atuam principalmente no controle dos sintomas e das complicações da doença, ela visa corrigir ou compensar o defeito molecular na síntese da β-globina, oferecendo um benefício duradouro e potencialmente curativo.

Dentre as estratégias atuais em desenvolvimento, os vetores lentivirais destacam-se por sua consolidação. Ensaios clínicos demonstram que a inserção de cópias funcionais do gene HBB eleva os níveis de hemoglobina e reduz drasticamente a necessidade transfusional na beta-talassemia dependente de transfusão (LOCATELLI F, et al., 2022).

Apesar desses avanços, novas gerações de vetores vêm sendo desenvolvidas para introduzir o gene funcional e entregar microRNAs artificiais que silenciem cadeias de globina disfuncionais, otimizando o fenótipo celular. Além disso, o uso de linhagens produtoras estáveis visa aumentar a eficiência de transdução e reduzir a mutagênese insercional (MAMCARZ E, et al., 2019).

A edição gênica baseada em CRISPR-Cas9 tem ampliado as perspectivas terapêuticas ao possibilitar modificações precisas no genoma, seja pela correção direta de mutações no gene HBB ou pela reativação da HbF (DEVER DP, et al., 2016). Para superar as limitações das nucleases convencionais baseadas em quebras de fita dupla, utilizam-se ferramentas de alta fidelidade, como edição de bases (base editing) e edição primária (prime editing), permitindo modificações precisas sem clivar o DNA e reduzindo efeitos off-target (ANZALONE AV, et al., 2020).

Ademais, a modulação epigenética via CRISPRa e CRISPRi oferece controle reversível e seguro da expressão gênica sem alterar o DNA, e o uso de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) autólogas amplia a medicina regenerativa em hemoglobinopatias ao evitar a rejeição imune (ANZALONE AV, et al., 2020; LOPES OM, et al., 2015). Por fim, a pesquisa por condicionamentos menos tóxicos e a otimização da produção de vetores e do processamento celular visam elevar a segurança, diminuir custos e democratizar o acesso a essa terapia (GONÇALVES G e PAIVA R, 2017).

Assim, embora os desafios ainda precisem ser superados, a rápida evolução das tecnologias de terapia gênica indica que, nas próximas décadas, essas estratégias poderão ampliar progressivamente sua aplicação clínica, condicionadas à confirmação da segurança em longo prazo, redução de custos e expansão da infraestrutura especializada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A beta-talassemia é uma doença hereditária de alta morbidade e com tratamento contínuo. Embora as terapias convencionais tenham contribuído para a melhora da sobrevida dos pacientes, essas possuem limitações. A terapia gênica surge como avanço da medicina de precisão ao atuar nos mecanismos moleculares da doença. As estratégias baseadas em vetores lentivirais e de edição por CRISPR-Cas9

demonstraram resultados promissores em ensaios clínicos, reduzindo a dependência transfusional e elevando sustentadamente a hemoglobina. Porém, riscos de segurança a longo prazo, efeitos fora do alvo, custos altos e entraves infraestruturais e de acesso ainda limitam sua adoção rotineira. Assim, a terapia gênica tem grande potencial para transformar o manejo da beta-talassemia, mas sua consolidação ampla exige acompanhamento prolongado e superação de barreiras técnicas, econômicas e regulatórias.

REFERÊNCIAS

1. ANZALONE AV, et al. Genome editing with CRISPR-Cas nucleases, base editors, transposases and prime editors. Nature Biotechnology, 2020; 38(7): 824-844.
2. AZEVEDO DJR, et al. Terapia gênica em portadores de talassemia beta: revisão integrativa. Zenodo, 2023.
3. BAUER DE, et al. CRISPR-Cas9 saturating mutagenesis reveals an Achilles heel in the BCL11A erythroid enhancer for fetal hemoglobin induction (by genome editing). Blood, 2015; 126(23): 638.
4. BOULAD F, et al. A phase 1 trial of lentiviral globin gene therapy with reduced intensity conditioning in adults with transfusion dependent β-thalassemia. Nature Medicine, 2022; 28(1): 63.
5. CAPPELLINI MD, et al. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd revised ed. Thalassaemia International Federation, 2008.
6. CHRISTAKOPOULOS GE, et al. Gene therapy and gene editing for β-thalassemia. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2023; 37(3): 433-447.
7. CHAUHAN W, et al. Beta-thalassemia and the advent of new interventions beyond transfusion and iron chelation. British Journal of Clinical Pharmacology, 2022; 88(8): 3610-3626.
8. DEVER DP, et al. CRISPR/Cas9 β-globin gene targeting in human haematopoietic stem cells. Nature, 2016; 539(7629): 384-389.
9. DONG AC, RIVELLA S. Gene addition strategies for β-thalassemia and sickle cell anemia. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017; 1013: 155-176.
10. FIBACH E, RACHMILEWITZ EA. Pathophysiology and treatment of patients with beta-thalassemia: an update. F1000Research, 2017; 6: 2156.
11. FLINT J, et al. The population genetics of the haemoglobinopathies. Baillière's Clinical Haematology, 1993; 6(1): 215-262.
12. FORNI GL, et al. Global burden and unmet needs in the treatment of transfusion-dependent β-thalassemia. Frontiers in Hematology, 2023; 2.
13. FU B, et al. CRISPR-Cas9-mediated gene editing of the BCL11A enhancer for pediatric beta(0)/beta(0) transfusion-dependent beta-thalassemia. Nature Medicine, 2022; 28(8): 1573-1580.
14. GALANELLO R, ORIGA R. Beta-thalassemia. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010; 5: 1-15.
15. GONÇALVES G, PAIVA R. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. Einstein (São Paulo), 2017; 15(3): 369-375.
16. GONZALEZ A, et al. Emerging therapies. Hematology/Oncology Clinics of North America, 2018; 32(2): 343-352.
17. HANAWA H, et al. Extended β-globin locus control region elements promote consistent therapeutic expression of a γ-globin lentiviral vector in murine β-thalassemia. Blood, 2004; 104(8): 2281-2290.
18. HATAMLEH MI, et al. Efficacy of hydroxyurea in transfusion-dependent major β-thalassemia patients: a meta-analysis. Cureus, 2023.
19. HOFFMAN R, et al. Hematology: basic principles and practice. 8th ed. St. Louis: Elsevier, 2022.
20. IKAWA Y, et al. Gene therapy of hemoglobinopathies: progress and future challenges. Human Molecular Genetics, 2019; 28(1): 24-30.
21. LOCATELLI F, et al. Betibeglogene autotemcel gene therapy for non-β0/β0 genotype β-thalassemia. New England Journal of Medicine, 2022; 386(5): 415-427.
22. LOCATELLI F, et al. Exagamglogene autotemcel for transfusion-dependent β-thalassemia. New England Journal of Medicine, 2024; 390(18): 1663-1676.

23. LOPES OM. Reparação gênica de iPSC através do sistema CRISPR/CAS9. 2015. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.
24. MAGRIN E, et al. Lentiviral and genome-editing strategies for the treatment of β-hemoglobinopathies. Blood, 2019; 134(15): 1203-1213.
25. MAMCARZ E, et al. Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1. New England Journal of Medicine, 2019; 380(16): 1525-1534.
26. MAIO KT, HAMERSCHLAK N. Terapia gênica para beta-talassemia. Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), 2024. Disponível em: https://abrasta.org.br/terapia-genica-para-beta-talassemia/. Acesso em: 20 jun. 2024.
27. MOTTA I, et al. Beta thalassemia: new therapeutic options beyond transfusion and iron chelation. Drugs, 2020; 80(11): 1053-1063.
28. ORIGA R. β-Thalassemia. Genetics in Medicine, 2017; 19(6): 609-619.
29. POLETTI V, MAVILIO F. Designing lentiviral vectors for gene therapy of genetic diseases. Viruses, 2021; 13(8): 1526.
30. RICHTER C, et al. Function and regulation of clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR associated (Cas) systems. Viruses, 2012; 4(10): 2291-2311.
31. RUND D, RACHMILEWITZ E. β-Thalassemia. New England Journal of Medicine, 2005; 353(11): 1135-1146.
32. SAEIDNIA M, et al. An expert overview on therapies in non-transfusion-dependent thalassemia: classical to cutting edge in treatment. Hemoglobin, 2023; 47(2): 56-70.
33. SANCHEZ-VILLALOBOS M, et al. New insights into pathophysiology of β-thalassemia. Frontiers in Medicine, 2022; 9.
34. THOMPSON AA, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. New England Journal of Medicine, 2018; 378(16): 1479-1493.
35. TRIPATHI P. Genetics of thalassemia. In: The Erythrocyte – A Unique Cell. IntechOpen, 2023.
36. TUNÇ S, SARBAY H. Management of endocrine complications affecting survival and quality of life in children and adolescents with thalassemia major: a single center experience. Cyprus Journal of Medical Sciences, 2022; 7(7): 120-127.
37. WEATHERALL DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. Nature Reviews Genetics, 2001; 2: 245-255.
38. ZAGO MA, et al. Tratado de hematologia. 1ª ed. São Paulo: Atheneu, 2013; 199-225.