

EFICÁCIA DA TERAPIA GÊNICA NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM PACIENTES DIABÉTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Naiane Sousa Coelho ¹

Raíla de Jesus Carmo ²

Rebeca Bitencourt Neves ²

Jéssica Meira Mendes ³

RESUMO

Terapia gênica se refere ao tratamento baseado na modificação de genes alterados, saudáveis com uso de técnicas de ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante, a fim de melhorar a capacidade de estratégia terapêutica de tecidos ou genes alterados. Este estudo tem por objetivo averiguar a eficácia da terapia gênica na cicatrização de feridas em pacientes diabéticos. Com isso, foi realizada uma pesquisa integrativa da literatura entre 19 a 22 de abril de 2023. As buscas foram feitas em duas fontes de pesquisas, sendo uma em base de dados renomadas e a outra em um documento oficial emitido pela OMS, sobre as recomendações mundiais para a edição do genoma humano. As bases de dados escolhidas foram BVS, Scielo e Google Acadêmico, utilizando os descritores: Terapia Gênica, Cicatrização, Ferimentos e Lesões, de artigos publicados nas línguas Portuguesa e Inglesa, entre os anos de 2017 a 2023. Foram utilizados os critérios de exclusão: artigos que não abordam as possibilidades terapêuticas de modificação gênica e artigos que não apresentam base literária na íntegra. No total foram 1429 resultados encontrados, ao considerar os critérios de inclusão e exclusão, restaram 213 resultados. Desses, através da leitura dos seus títulos e resumos, foram selecionados 18 artigos, e posteriormente, após leitura completa finalizada, 6 estudos se adequaram aos critérios estabelecidos, se tratando do tema proposto, sendo escolhidos e utilizados na revisão. Observou-se através dos estudos, que a terapia gênica vem tomando grande espaço na medicina humana e que através de estudos científicos e experimentos clínicos realizados, essa terapia tem se mostrado eficaz na cicatrização de feridas crônicas, como por exemplo as feridas diabéticas.

Palavras chave: Terapia Gênica; Cicatrização; Ferimentos; Lesões; Genes

ABSTRACT

Gene therapy is the concept that refers to treatment based on the modification of healthy, altered genes using recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) techniques, in order to improve the therapeutic strategy capacity of altered tissues or genes. This study aims to investigate the effectiveness of gene therapy in wound healing in diabetic patients. With this, an integrative literature search was carried out. The searches were carried out in two sources of research, one in a renowned database and the other in documents from official bodies. The chosen databases were BVS, Scielo and Google Scholar, using the descriptors: Gene Therapy, Healing, Wounds and Lesions, from articles published in Portuguese and English, between the years 2017 to 2023. The exclusion criteria were used: articles that do not address the therapeutic possibilities of gene modification and articles that do not have a full literary basis. In total, 1429 results were found, when considering the inclusion and exclusion criteria, 213 results remained. Of these, by reading their titles and abstracts, 18 articles were selected, and later, after complete reading, 6 studies suited the established criteria, dealing with the proposed theme, being chosen and used in the review. It was observed through the studies that gene therapy has been taking great space in human medicine and that through scientific studies and clinical experiments carried out, this therapy has been shown to be effective in the healing of chronic wounds, such as diabetic wounds.

Keywords: Gene Therapy; Healing; Wounds; Injuries; Genes

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) representa um importante problema de saúde pública em todo o mundo. O DM crônico em duas de suas classificações, neuropatias e vasculopatias, destacam-se sendo as principais responsáveis pelo aparecimento de feridas. Nesse sentido, as feridas crônicas, apresentam situações que não cicatrizam mesmo com terapia tópica, trazem diversas complicações como infecções, necrose e conseqüentemente a perda do membro. (OLIVEIRA, et al.2018)

O processo de cicatrização tecidual envolve inúmeros eventos biológicos, tais como: alterações vasculares e celulares, proliferação epitelial, proliferação de fibroblastos, produção de colágeno, elastina e de proteoglicanos, revascularização e contração da ferida. (BLASCOVICH, et al. 2022)

A edição do genoma humano tem grande potencial para melhorar a saúde e a medicina humana e incluem novas estratégias para diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças genéticas. Com isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) destaca a necessidade de supervisão nesta área, fornecendo as primeiras recomendações mundiais para ajudar a estabelecer a edição do genoma humano como uma ferramenta para a saúde pública, com ênfase na segurança, eficácia e ética, de forma a aumentar a transparência, melhorar a confiança e otimizar os resultados. (OMS, 2021)

Para Gonçalves, Paiva (2017), em seu estudo literário, a terapia gênica é definida como a capacidade do melhoramento genético por meio da modificação de genes alterados, visto que, essa técnica tem sido predominantemente utilizada em laboratórios de pesquisa em aplicação experimental. Considera-se ainda, que as modificações realizadas no genoma humano para fins terapêuticos, tem sido o objetivo da medicina desde o conhecimento do DNA.

Sendo assim, surge o questionamento: A terapia gênica é realmente eficaz na cicatrização de feridas diabéticas?

Diante disso, este estudo tem por objetivo averiguar a eficácia da terapia gênica na cicatrização de feridas em pacientes diabéticos, bem como, identificar as técnicas atualmente utilizadas, disponíveis na literatura científica, a fim de buscar mais informações e conhecimentos terapêuticos para sanar as dificuldades enfrentadas por profissionais e pacientes no tratamento das feridas crônicas. Além de contribuir com

o meio científico, através do incentivo a novos avanços e inovações na medicina humana.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que segundo Souza et. al (2010), trata-se de um método que tem por finalidade proporcionar uma maior síntese de conhecimento, bem como, uma incorporação da aplicabilidade de resultados. Foram analisados artigos sobre terapia gênica e sua eficácia terapêutica na cicatrização de feridas em pacientes diabéticos.

Na busca dos artigos foram utilizados os descritores, Terapia Gênica, Cicatrização, Ferimentos e Lesões, verificados e utilizados a princípio nos Descritores em saúde (Decs). Foram adotados, como critérios de inclusão artigos que fossem ensaios clínicos randomizados e não randomizados, e estudos experimentais clínicos, publicados na língua portuguesa e inglesa, entre os anos de 2017 a 2023. Os critérios de exclusão, foram artigos que não abordam as possibilidades terapêuticas de modificação gênica e artigos que não apresentam base literária na íntegra.

As buscas ocorreram em fontes de pesquisa como as bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a Biblioteca Eletrônica Científica Scielo e o Google Acadêmico, entre o período dos dias 19 a 22 de abril de 2023.

Além disso, foi utilizado como fonte de pesquisa um documento emitido pela Organização de Saúde (OMS, 2021), no qual, este apresenta dois relatórios complementares sobre recomendações mundiais para a edição do genoma humano.

Na base de dados BVS, foi necessária a combinação do operador booleano AND entre os três descritores para direcionar a busca dos artigos específicos relacionados ao tema, já no Google Acadêmico e no Scielo as buscas foram feitas de forma isolada, para a maior disponibilidade de estudos e alcance do quantitativo final da amostra literária coletada, visto que, não se obteve resultados significativos utilizando os descritores com a junção AND na barra de pesquisa das plataformas em questão.

Depois de realizada a busca através dos descritores, considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e após leitura dos títulos e resumos, bem como, a leitura final, foram selecionados os artigos adequados ao tema. Em seguida, realizou-se a confecção de uma tabela para identificar os principais dados obtidos em

cada artigo selecionado, elaborando assim, uma discussão embasada nos achados principais.

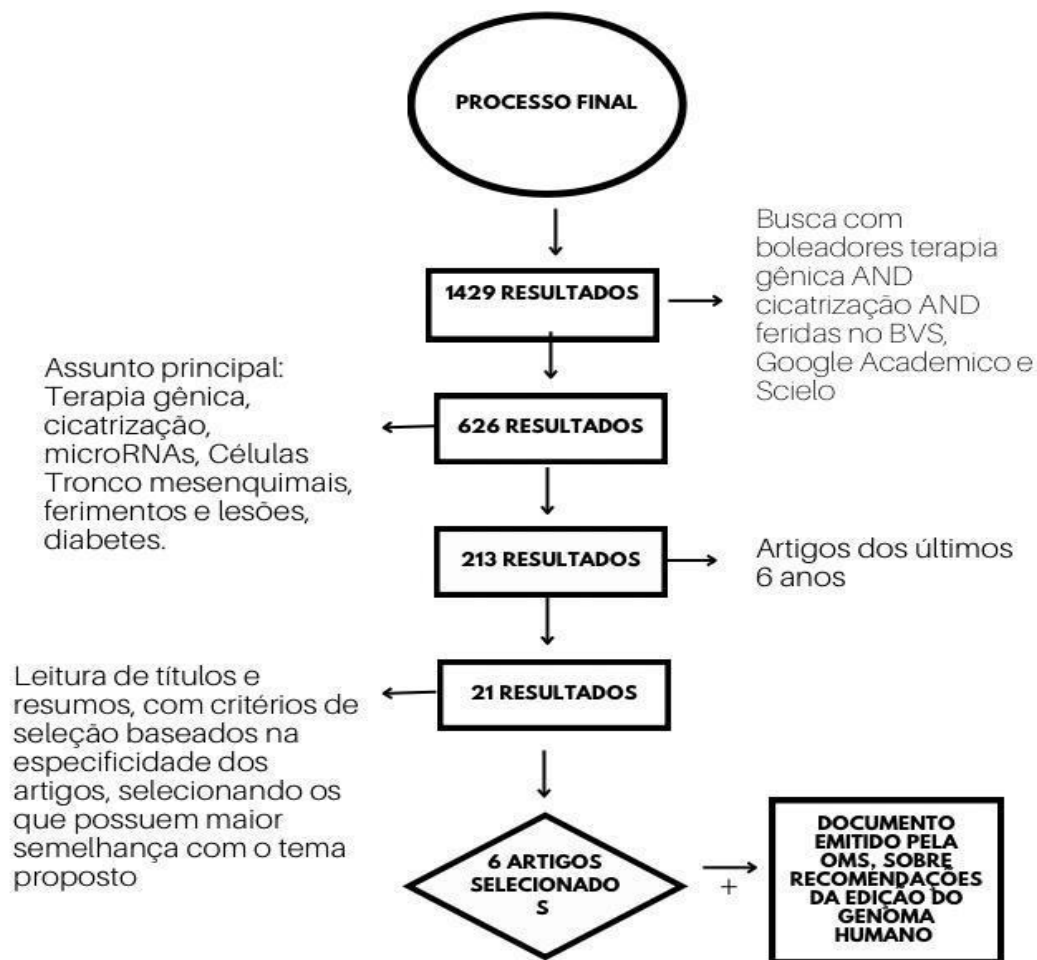
Foram seguidas as estratégias norteadoras da revisão integrativa que divide-se em 6 fases: Elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem da literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. (SOUZA et. al, 2010).

O presente estudo trata-se de uma análise descritiva e qualitativa dos artigos selecionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a realização da pesquisa e análise crítica dos artigos selecionados, por meio dos descritores foram encontrados 1429 artigos na base de dados BVS, Google Acadêmico e Scielo, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão propostos, foram selecionados 213 artigos, destes, após a leitura dos títulos e resumos de acordo a proximidade com o tema restaram 21 artigos e após leitura integral dos mesmos, foram selecionados 6 artigos no processo final. Considerando que foi feita uma busca isolada nas plataformas Google Acadêmico e Scielo. Além disso, foi utilizado um documento oficial emitido pelo Comitê Consultivo de Especialistas da OMS, para desenvolvimento de padrões globais para supervisão da edição do genoma humano (OMS, 2021). Assim, foi obtido os seguintes resultados no processo final, como mostra a figura 1:

Figura 1- Fluxograma representativo do processo final da obtenção das fontes para a Revisão de Literatura.



Fonte: Própria (2023)

O presente estudo, foi realizado a partir da análise de 6 artigos que discorrem sobre a terapia gênica como estratégia terapêutica na cicatrização de feridas diabéticas. O quadro 1 apresenta os artigos analisados, expondo-os e comparando-os quanto ao tipo de estudo realizado, ano de publicação, principais resultados e conclusões.

Quadro 1- Distribuição da produção científica sobre a eficácia da terapia gênica na cicatrização de feridas diabéticas.

Autor (es) Ano	Tipo do Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
Okonkwo , DiPietro (2017)	Um estudo de Revisão da Literatura	O objetivo do estudo foi sintetizar os achados atuais na literatura sobre o papel do crescimento, função e maturação capilares adequados no contexto da cicatrização de feridas diabéticas.	Muitos miRNAs demonstraram ser perturbados na cicatrização de feridas diabéticas, miR26-b é um miRNA que é altamente expresso em CEs diabéticos, e a neutralização deste miRNA em modelos de feridas diabéticas leva ao aumento do fechamento da ferida e produção de tecido de granulação.	Ainda assim, conclui-se que o conhecimento atual da patologia das DFUs e da resposta angiogênica em feridas diabéticas é incompleto, pois é necessário entender as diferenças durante os estágios de cicatrização de feridas diabéticas.
Gonçalves, Paiva (2017)	Um estudo de Revisão da Literatura	Este estudo tem como objetivo abordar os avanços tecnológicos empregados para o	Células tronco hematopoiética podem gerar vetores de transferência gênica para criação de células tronco	Células tronco hematopoiética e as células T se mostraram eficazes na terapia gênica, bem como, o sistema

		<p>aprimoramento da terapia gênica.</p>	<p>pluripotentes induzidas.</p> <p>Na terapia com células T, o receptor de antígenos quiméricos, reconhece e ataca as células tumorais.</p> <p>Já o sistema CRISPR e CAS, reconhece o material genético invasor, cliva-o em pequenos fragmentos e o integra ao seu próprio DNA.</p>	<p>CRISPR e CAS, sendo considerados as principais ferramentas biotecnológicas na expressão genômica</p>
<p>Berger, et al (2021)</p>	<p>Estudo Clínico</p>	<p>Este estudo, resume os desenvolvimentos recentes, na entrega de ácidos nucleicos terapêuticos para alvos associados a feridas crônicas, com ênfase nas</p>	<p>DNA Plasmidial, são estimuladores da angiogênese, entregam genes VEGF, resgatando o fluxo sanguíneo. Oligonucleotídeos de RNA interferente (siRNA), é usado para direcionar um transcrito de gene que é superexpresso em</p>	<p>Conclui-se que, as abordagens de ácido nucleico fornece o meio mais eficaz de traduzir esse conhecimento em terapias com grande potencial de impacto, alcançando as células</p>

		feridas diabéticas.	feridas crônicas diabéticas, aumentando a taxa de fechamento da ferida. Oligonucleotídeos antisense (ASOs), funcionam por meio de três vias distintas, controlando a expressão gênica, aumentando a reepitelização da ferida. (miRNA), aumenta a migração e proliferação celular. Oligonucleotídeos anti-miRNA (AMO), persiste nas bordas das feridas e promove a sobrevivência celular no reparo tecidual.	apropriadas e produzindo novos tratamentos para feridas crônicas, além disso, são abordagens terapêuticas muito mais acessíveis em relação ao custo e viabilidade de fabricação.
Niemiec et al (2020)	Estudo Experimental Clínico	Este estudo objetiva avaliar o tratamento do Nanosilk na entrega de CNP-miR146a,	No início do processo de cicatrização, aos 7 dias, houve um aumento significativo na	Nanosilk, portanto, pode fornecer um efeito sinérgico com CNP-miR146a no

		na melhora da cicatrização de feridas diabéticas.	expressão do gene TGFβ-1 após o tratamento com NS + CNP-miR146a	fechamento da ferida, tanto na proteção da borda da ferida devido à sua força de barreira intrínseca quanto às suas propriedades anti-inflamatórias.
Yu, et al 2020	Estudo Experimental Clínico	O objetivo desta pesquisa centrou-se em saber se exossomos derivados da medula óssea MSC (BMSC) pré-tratado com atorvastatina (ATV), poderia exibir melhor capacidade pró-angiogênica em	Nenhuma diferença significativa na morfologia, estrutura e na concentração foi observada entre ATV-Exos e Exos. Induzido por STZ em ratos diabéticos, ATV-Exos exibiu excelente habilidades em facilitar a regeneração da ferida promovendo a formação de vasos	Concluiu-se que Exossomos originados de pré-tratados com ATV MSCs podem servir como uma estratégia potencial para o tratamento de defeitos cutâneos diabéticos melhorando a função biológica do endotélio de

		<p>cicatrização de feridas diabéticas ou não, e seu subjacente mecanismo molecular.</p>	<p>sanguíneos em comparação com Exos sem influenciar o fígado e função renal. Enquanto isso, ATV-Exos promoveu a proliferação, migração, tubo formação e nível de VEGF de células endoteliais em vitro. E a via AKT/eNOS foi ativada por ATV-Exos e os efeitos pró-angiogênicos de ATV-Exo foram atenuados após a via sendo bloqueado. MiR-221-3p foi regulado positivamente por Estimulação ATV-Exos e miR-221-3p e o inibidor suprimiu o efeito pró-angiogênese de ATV-Exos.</p>	<p>células via AKT/eNOS via upregulating o miR-221-3</p>
--	--	---	--	--

Kuang, et al 2021	Estudo Experimental Clínico	Esse estudo objetiva mostrar que engenharia de CCR2 e células estromais mesenquimais (MSC) restauram a homeostase imunológica para acelerar a cicatrização de feridas diabéticas através de sua melhor homing e imunorregulação com potenciais respostas a CCL2. Os resultados fornecem uma nova estratégia para explorar MSCs geneticamente modificadas como ferramentas	Este estudo mostrou a modificação genética de MSCs dotados de CCR2 com segmentação aprimorada de migração, bem como o potencial imunorregulador em resposta a CCL2 tanto in vitro como in vivo. Além disso, usou um modelo de ferida diabética em camundongos, o modelo mais amplamente utilizado para estudar feridas que não cicatrizam, mostrou que a administração intravenosa de infusão de MSCs projetadas com CCR2 exerceu efeitos terapêuticos melhorados na reparação tecidual em feridas diabéticas através	Conclui-se que a administração sistêmica de CCR2-MSCs projetadas restauraram imunologicamente a homeostase para acelerar a cicatrização de feridas diabéticas, principalmente devido ao seu homing melhorado e potenciais imunorreguladores em resposta a CCL2. Neste estudo, a superexpressão de CCR2 em MSCs melhoraram sua migração direcionada e potencial imunorregulatório in vitro e em vivo. Além disso, a
-------------------	-----------------------------	---	---	--

		para facilitar a reparação tecidual em feridas diabéticas.	da capacidade aumentada destas células para remodelar o local.	superexpressão de CCR2 aumentou os efeitos terapêuticos de MSCs infundidas em ferimentos diabéticos.
--	--	--	--	--

Berger et. al (2021), em seu recente estudo investigaram o potencial terapêutico da entrega dos ácidos nucleicos na cicatrização de feridas crônicas, como as úlceras diabéticas, que representam um desafio significativo para a medicina. Os ácidos nucleicos terapêuticos (TNAs), tem muitas vantagens sobre moléculas pequenas, pois podem corrigir temporariamente ou permanentemente a biologia subjacente ao processo da doença no nível do gene.

A cicatrização de feridas é um processo complexo que pode ser dividido em uma série de estágios que incluem hemostasia, inflamação, proliferação e remodelação. Em pacientes diabéticos, a angiogênese da ferida apresenta a criação de uma vasculatura desorganizada e mal perfundida, caracterizada por um leito capilar malformado, causando um desequilíbrio, que interrompe a cicatrização adequada de feridas, a regeneração de tecidos e a restauração de um sistema vascular saudável (OKONKWO, DIPIETRO 2017).

Niemec et. al (2020), avaliaram em um experimento clínico a aplicação tópica de óxido de cério (CNP) conjugadas com o microRNA anti-inflamatório (miR)-146a, denominado CNP-miR146a que foi fornecido por fibroína de seda em nanoestruturas, denominadas de Nanosik. Observou-se, que quando o CNP-miR146a é entregue a feridas diabéticas em uma solução de nanoseda, há uma redução na expressão de genes pró-inflamatórios, especificamente IL-6 e IL-8, o que melhora as propriedades biomecânicas da pele diabética e reduz a sinalização pró-inflamatória.

Para Kuang et al (2021), o diabetes prejudica o reparo tecidual, que é essencial para a manutenção da função tecidual e sobrevivência do organismo. O estudo realizado mostrou que a modificação genética do CCR2 dotou as MSCs com migração aprimorada, assim como o potencial imunorregulador, em resposta ao AAL2 in vitro e

in vivo. No experimento em camundongos, foi observado que a infusão intravenosa de MSCs projetadas com CCR2 exerceu efeitos terapêuticos aprimorados no reparo tecidual em feridas diabéticas por meio do aprimoramento das células em remodelar o local, restaurando a homeostase imunológica e acelerando a cicatrização.

Recentemente foi descoberto que os exossomos atuam como uma classe do fator parácrino para mediar a função entre as células-tronco mesenquimais (MSC) e as células-alvo na cicatrização de feridas e reparo tecidual. Foi observado no estudo que exossomos originados de MSCs pré-tratadas com ATV podem servir como uma estratégia potencial para o tratamento de defeitos cutâneos diabéticos por meio do aprimoramento da função biológica das células endoteliais via via AKT/eNOS pela regulação positiva do miR-221-3p. (YU, Muyu 2020)

Para Berger (2021), as entregas de ácidos nucleicos terapêuticos como por exemplo DNA plasmidial e oligonucleotídeos agem de forma a estimular a angiogênese, aumentando a vascularização sanguínea no tecido e a repitelização da ferida, respectivamente. Já para Niemec (2020), em sua aplicação tópica de microRNA antiinflamatório em fibroína de seda, a chamada nanosilk fornece um efeito sinérgico no fechamento da ferida, ambos apresentam efeitos positivos em relação a cicatrização das feridas crônicas.

Kuang (2021) defende que exossomos originados de MSCs pré-tratadas com ATV podem servir como uma estratégia potencial para o tratamento de defeitos cutâneos diabéticos por meio do aprimoramento da função biológica das células endoteliais via via AKT/eNOS pela regulação positiva do miR-221-3p. Já YU, Muyu (2020) diz que As células-tronco mesenquimais (MSC) pré-condicionadas com fatores químicos ou biológicos são a resposta para possivelmente aumentar as atividades biológicas dos exossomos derivados das MSC, acelerando a cicatrização de feridas diabéticas restaurando a homeostase imunológica

Ainda assim, apesar de todos os ensaios e experimentos de eficácia, a Organização Mundial de Saúde - OMS (2021), destaca a necessidade de recomendações sobre a edição do genoma humano. Assim, o Comitê Consultivo de Especialistas da OMS, emitiu dois relatórios para o desenvolvimento de padrões globais para a governança e supervisão da edição do genoma humano, de forma a aumentar a transparência, melhorar a confiança e otimizar os resultados que melhoram o bem comum, desenvolvendo sistemas responsáveis para garantir seu uso racional.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foi demonstrado que pacientes portadores de Diabetes têm maior probabilidade de desenvolver feridas crônicas que não cicatrizam com facilidade, bem como, adquirem complicações, sendo uma delas a amputação. Sendo assim, o estudo averiguou e mostrou que a terapia gênica tem grande eficácia como uma estratégia que exerce efeito terapêutico e reparo tecidual das feridas crônicas de pacientes diabéticos.

Destaca-se ainda, que este estudo apresentou em seu processo, dificuldades na busca de artigos específicos e íntegros sobre o tema, já que muitos países desconhecem ou ainda não iniciaram pesquisas de terapia gênica no tratamento de feridas diabéticas. Apesar dos resultados comprovados da pesquisa realizada, é necessário uma maior busca de informações e comprovações experimentais, para obter resultados mais precisos e confirmatórios e assim trazer inovações à medicina.

REFERÊNCIAS

WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing. Human Genome Editing. [s.l.]: World Health Organization, 2021.

LINDEN, Rafael. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. *Estudos Avançados*, v. 24, n. 70, p. 31–69, 2010.

TAVARES DE SOUZA, Marcela; DIAS DA SILVA, Michelly; DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.

OKONKWO, Uzoagu A; DIPIETRO, Luisa A. Diabetes and Wound Angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 7, p. 1419–1419, 2017. Disponível em:

RANGEL, Augusta; RAQUEL. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, n. 3, p. 369–375, 2017.

BERGER, Adam C; CHOU, Jonathan; HAMMOND, Paula T. Approaches to Modulate the Chronic Wound Environment Using Localized Nucleic Acid Delivery. *Advances in wound care*, v. 10, n. 9, p. 503–528, 2021.

NIEMIEC, Stephen M; LOUISELLE, Amanda E; HILTON, Sarah A; *et al.* Nanosilk Increases the Strength of Diabetic Skin and Delivers CNP-miR146a to Improve Wound Healing. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 2020.

Yu M, Liu W, Li J, *et al.* Exosomes derived from atorvastatin-pretreated MSC accelerate diabetic wound repair by enhancing angiogenesis via AKT/eNOS pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020;11(1).

Kuang, Shuhong, Feng He, Guihua Liu, Xiangzhou Sun, Jian S Dai, Ani Chi, Yali Tang, *et al.* 2021. “CCR2-Engineered Mesenchymal Stromal Cells Accelerate Diabetic Wound Healing by Restoring Immunological Homeostasis.” *Biomaterials* 275 (June): 120963–63.

Ferreira De Oliveira M, Ferreira Viana B, Matozinhos F, et al. *Revista Gaúcha de Enfermagem Feridas Em Membros Inferiores Em Diabéticos E Não Diabéticos: Estudo de Sobrevida Artigo Original.*; 1447.

Blascovich HB, Nogueira AG, Jesus Costa ACP de. PARÂMETROS E PROTOCOLOS DA LASERTERAPIA UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE FERIDAS DIABÉTICAS. *Revista Enfermagem Atual In Derme.* 2022;96(38). doi:

WORLD HEALTH ORGANIZATION. "HUMAN GENOME EDITING RECOMMENDATIONS: WHO Expert Advisory Committee on Developing Global Standards for Governance and Oversight of Human Genome Editing." 12 July 2021.