

Inserção direcionada de genes baseada em CRISPR para hemofilia B

Para a comunidade com hemofilia B

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR para hemofilia B é investigacional e a eficácia e segurança não foram avaliadas por nenhuma autoridade regulatória

A hemofilia B é uma condição genética causada por uma **mutação** no gene do **fator 9 (F9)**^{1,2}
Pessoas com hemofilia B não produzem **fator 9** de coagulação **funcional suficiente**²

Gene do fator 9 (F9)

F9

F9

F9

F9

F9

F9

A inserção de gene tem como objetivo ensinar permanentemente ao corpo como produzir o fator de coagulação a longo prazo, sem a necessidade de terapia de reposição de fator de forma rotineira³

O que é inserção de genes?

A **inserção de genes** é um tipo de edição genética em que um gene terapêutico pode ser precisamente adicionado a seções específicas do DNA para restaurar a capacidade do corpo de trabalhar como deveria³

Fígado

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR é um tipo de edição genética sendo investigada na hemofilia B. Ao adicionar um **gene do fator 9 terapêutico**, o corpo pode **criar o fator 9 de coagulação funcional por si mesmo**³⁻⁵

Em outras palavras...

Os genes são como o manual de instruções do corpo. Às vezes, erros de digitação no manual ("mutações") fazem com que o corpo perca uma das instruções necessárias para produzir um produto funcional, como o fator 9 em pessoas com hemofilia B. O objetivo da edição do gene é corrigir cuidadosamente esses erros de digitação ou inserir as instruções corretas no manual, para que o corpo possa funcionar como deveria, e o fator 9 possa ser produzido⁶

Avanços tecnológicos que levam à inserção do gene direcionado com base em CRISPR para estudos investigacionais da hemofilia B

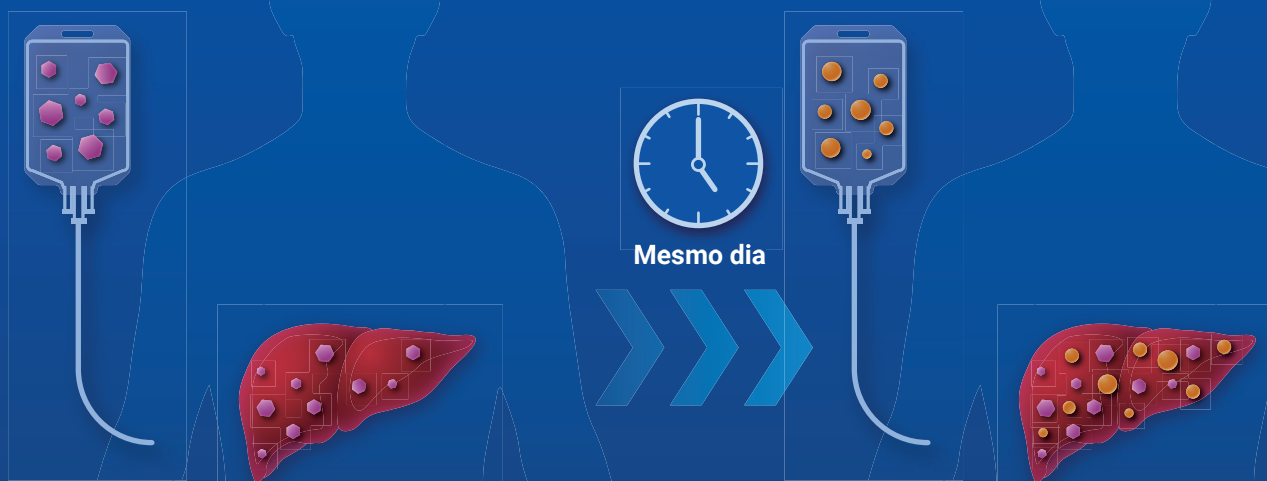


Inserção direcionada de genes baseada em CRISPR para hemofilia B

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR em investigação é um processo de duas etapas:^{4,5}

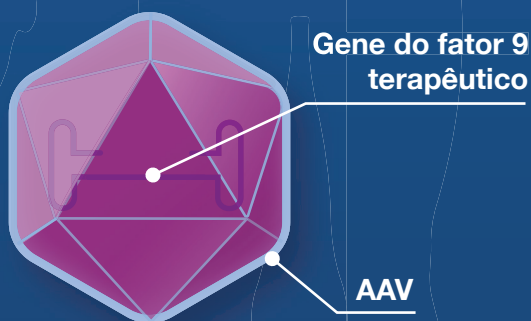
Etapa 1: Entrega do gene do fator 9 terapêutico e CRISPR

A terapia é administrada por infusão IV e inclui dois componentes que são administrados às células hepáticas alvo^{4,5}



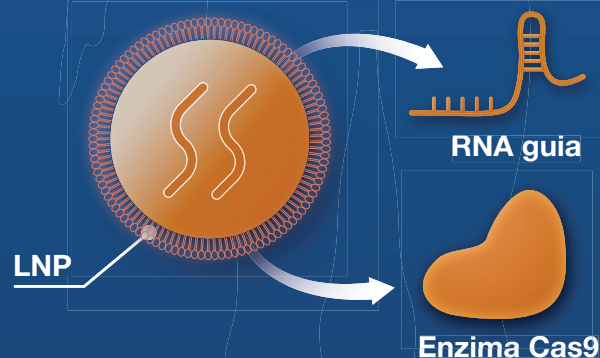
Primeiro, o gene do **fator 9 terapêutico** é entregue às células hepáticas para fornecer as instruções para produzir o fator de **coagulação 9**^{4,5,8,19}

Em seguida, o **CRISPR** é entregue. A CRISPR é uma ferramenta precisa que permite a inserção do gene alvo em um local específico no DNA^{4,5,9}



O gene do **fator 9 terapêutico** é entregue às células hepáticas alvo usando um vetor viral conhecido como vírus **adeno-associado (adeno-associated virus, AAV)**, que são naturalmente bons na distribuição de DNA^{4,5,8,20,21}

Os **AAVs** foram modificados, removendo e substituindo seu material genético original pelo gene do **fator 9 terapêutico**^{8,19,21}



A tecnologia **CRISPR** tem duas partes que funcionam juntas para inserção de genes: uma fita de **RNA guia** e uma enzima **Cas**^{9,9,22}

Pacotes especialmente projetados, conhecidos como **nanopartículas lipídicas (LNPs)**, são moléculas à base de gordura que ajudam a transportar a tecnologia CRISPR para um local preciso no fígado²³

Aprofundamento

A **CRISPR** é uma ferramenta versátil. A inserção direcionada de genes com base em **CRISPR** para hemofilia B é uma terapia *in vivo*, o que significa que a inserção de genes ocorre nas células hepáticas dentro do corpo. Com terapias genéticas *ex vivo*, as células dos pacientes são removidas e modificadas fora do laboratório antes de serem reintroduzidas no corpo^{4,5,24,25}

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR em investigação é um processo de duas etapas:^{4,5}

Etapa 2: Inserção direcionada do gene do **fator 9 terapêutico**

Uma vez dentro das células hepáticas, a **CRISPR** é projetado para criar uma abertura no DNA em um local preciso onde o gene do **fator 9 terapêutico** pode ser inserido^{4,5,25}

Primeiro, a **fita de RNA** guia orienta a **enzima Cas9** com precisão até um local correspondente dentro da sequência de DNA^{4,5,25,26}

Cas9

RNA guia

Gene do fator 9 terapêutico

Em seguida, a **enzima Cas9** cria uma pequena abertura^{4,5,25}



Aprofundamento

O **RNA guia** orienta a **enzima Cas9** com precisão até um local correspondente dentro da sequência de DNA. Só então a **enzima Cas9** criará uma pequena abertura para o novo gene ser inserido²⁵

...onde o **gene do fator 9 terapêutico** é inserido^{4,5,25,27}



A adição do gene F9 terapêutico é projetada para ajudar o corpo a produzir o **fator 9 funcional** usando as instruções do gene terapêutico³⁻⁵

O que você precisa saber

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR para hemofilia B é investigacional e a eficácia e segurança não foram avaliadas por nenhuma autoridade regulatória

Inserção direcionada de genes com base em CRISPR em investigação para hemofilia B...



... baseia-se em uma forte base de pesquisa genética que continua a crescer e está sendo investigada em estudos pré-clínicos e clínicos²⁶



...atualmente só pode ser administrada uma vez. Hoje, os vetores virais usados no tratamento só podem ser introduzidos no corpo uma vez, porque a resposta imune do corpo pode impedi-los de serem administrados novamente²⁴



...tem como alvo as células hepáticas (células não reprodutivas), de modo que o gene terapêutico e seus efeitos não devem ser transmitidos à prole^{4,5}



...está aguardando o uso pediátrico^{4,5}



...tem como objetivo ser um tratamento vitalício, após uma dose única para a hemofilia B, sem a necessidade de terapia de reposição de fator de forma rotineira^{4,5,24,26}



Aprofundamento

Se o tratamento não for bem-sucedido, os pacientes podem discutir com seus profissionais da saúde sobre o retorno seguro à rotina de tratamento anterior ou outras opções de tratamento que não usam AAVs^{4,5,26}



Aprofundamento

A inserção direcionada de genes com base em CRISPR pode ser adequada para uso pediátrico, pois a pesquisa translacional sugere que o tratamento é duradouro mesmo quando o fígado continua a crescer^{4,5}

1. National Bleeding Disorder Foundation. Hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-b>. Accessed March 11, 2024.
2. National Organization for Rare Disorders. Hemophilia B. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/>. Accessed March 11, 2024.
3. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Editing. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-editing>. Accessed March 11, 2024.
4. Regeneron. Data on file.
5. Sabin L. Novel approaches for gene-based therapies: Targeted gene insertion of Factor 9 as a potential durable treatment for hemophilia B. Lecture presented at: American Society of Hematology; 2023; San Diego, CA.
6. American Society of Gene and Cell Therapy. Hemophilia. <https://patienteducation.asgct.org/disease-treatments/hemophilia>. Accessed April 11, 2024.
7. Hastie E et al. *Hum Gene Ther*. 2015;26:257-265.
8. Wang D et al. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(5):378-378.
9. Guo N et al. *J Adv Res*. 2022;40:135-152.
10. Glybera. Summary of Product Characteristics. UniQure biopharma; 2012.
11. US Food and Drug Administration. FDA approves novel gene therapy to treat patients with a rare form of inherited vision loss. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-novel-gene-therapy-treat-patients-rare-form-inherited-vision-loss>. Accessed March 13, 2024.
12. Luxterna. Summary of Product Characteristics. Novartis Europharm Limited; 2018.
13. National Bleeding Disorder Foundation. FDA approves first gene therapy to treat adults with hemophilia B. <https://www.hemophilia.org/news/first-hemophilia-b-gene-therapy-approved-by-fda>. Accessed March 13, 2024.
14. Hemgenix. Summary of Product Characteristics. CSL Behring GmbH; 2023.
15. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for patients with sickle cell disease. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>. Accessed March 13, 2024.
16. Casgevy. Summary of Product Characteristics. Vertex Pharmaceuticals Limited; 2024.
17. US Food and Drug Administration. FDA approves first gene therapy for adults with severe hemophilia A. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-adults-severe-hemophilia>. Accessed March 13, 2024.
18. Intellia Therapeutics. Intellia Therapeutics Announces First Patient Dosed in the Phase 3 MAGNITUDE Study of NTLA-2001 as a Single-Dose CRISPR-Based Treatment for Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. <https://ir.intelliact.com/news-releases/news-release-details/intellia-therapeutics-announces-first-patient-dosed-phase-3>. Accessed March 20, 2024.
19. American Society of Gene & Cell Therapy. Viral vector overview. [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-\(7\).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hml908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/sept-launch-website-material/viral_vector_overview-(7).aspx?_ga=2.48894181.291594531.1716920733-636341200.1705006481&_gl=1*1hml908*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA). Accessed March 13, 2024.
20. American Society of Gene & Cell Therapy. What is gene therapy? https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/what-is-gene-therapy.aspx?_gl=1*mfgd0r*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA. Accessed March 13, 2024.
21. Mietzsch M, Agbandje-McKenna M. *Ann Rev Virol*. 2017;4(1):iii-v.
22. Uddin F, et al. *Front Oncol*. 2020;10:1387.
23. Kazemian P, et al. *Mol Pharmaceutics*. 2022;19(6):1669-1686.
24. American Society of Gene and Cell Therapy. Vectors 101. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/vectors-101>. Accessed March 13, 2024.
25. Asmamaw M, Zawdie B. *Biologics: Targets and Therapy*. 2021;15:353-361.
26. American Society of Gene and Cell Therapy. How does gene editing work? [https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-\(1\).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA](https://asgct.org/global/documents/patient-ed-infographics/gene-editing-infographic-(1).aspx?_gl=1*whqa23*_ga*NjM2MzQxMjAwLjE3MDUwMDY0ODE.*_ga_Q37QKR6TCJ*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA.*_ga_6FB6X4L6XF*MTcxNjkyMDczMy4yNS4wLjE3MTY5MjA3MzMuMjA0MzQwLjA). Accessed March 13, 2024.
27. American Society of Gene and Cell Therapy. Gene Therapy Approaches. <https://patienteducation.asgct.org/gene-therapy-101/gene-therapy-approaches>. Accessed March 11, 2024.