

## TERAPIA GÊNICA APLICADA À FIBROSE CÍSTICA

Yuri Regina Moreira<sup>1</sup>, Paulo Roberto Worfel<sup>2</sup> e Cleverson Antonio Martins<sup>3</sup>

### Resumo

A Fibrose Cística é a doença genética fruto da mutação do gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), o gene alterado cria um desequilíbrio hidroeletrolítico, que eleva a viscosidade do muco pulmonar, estabelecendo a conjuntura ideal para o desenvolvimento de patógenos. As condições hidroeletrolíticas, afetam a homeostase de outros sistemas, reduzindo a qualidade de vida do seu portador. Considerando o drástico grau de interferência da FC (Fibrose Cística) sobre o metabolismo do fibrocístico, que reduz a qualidade de vida de seu portador, é tangível a necessidade de expandir novas opções terapêuticas. O objetivo deste artigo é expor as principais aplicabilidades e delimitações da Terapia Gênica aplicada à Fibrose Cística. Fundamentada na revisão literária, foram consultados trabalhos publicados nos últimos 10 anos, foram elegíveis trabalhos em inglês, espanhol e português. O tratamento da Fibrose Cística detém um alto grau de complexidade, resultado de sua condição multiorgânica, seus portadores necessitam de terapias desde o início da vida, tais intervenções tem como objetivo abrandar os sintomas, sem a perspectiva da cura. A Terapia Gênica, amparada pelas ferramentas da engenharia genética, possui uma abordagem mais racional de tratamento, tendo como alvo o gene CFTR alterado, que é o precursor da estrutura de cascata da FC. A Terapia Gênica apresenta resultados eficazes, mas ainda não é uma terapia aprovada para a FC, ainda encontra obstáculos éticos, reações adversas, falta de investimentos em tecnologias que possibilitem o aprimoramento da técnica. Porém essa técnica oferece uma alta expectativa sobre a cura.

**Palavras-chave:** Terapia gênica. Fibrose cística. Terapia genética. Edição genoma.

### Abstract

Cystic Fibrosis is the genetic disease resulting from the CFTR gene mutation, the altered gene creates a hydroelectrolytic imbalance, that elevates the viscosity of pulmonary mucus, establishing the ideal conjuncture for the development of pathogens. The hydroelectrolytic conditions, affect homeotase from other systems, reducing the quality of life of its wearer. Considering the drastic degree of CF interference on fibrocystic metabolism, which reduces the quality of life of its wearer, the need to expand new therapeutic options is tangible. The aim of this article is to expose the main applicability and delimitations of Gene Therapy applied to Cystic Fibrosis. Based on literary review, published papers have been consulted in the last 10 years, jobs in English were eligible, Spanish and Portuguese. The treatment of Cystic Fibrosis has a high degree of complexity, resulting from its multi-organic condition, their patients need therapies from the beginning of life, such interventions aim to slow down symptoms without the prospect of cure. Gene Therapy, under the tools of genetic engineering, has a more rational approach to treatment, targeting the altered CFTR gene, which is the precursor of the CF cascade structure. Gene Therapy has effective results, but is not yet an approved therapy for CF, ethical obstacles, adverse reactions, investments and insufficient technologies. But also a high expectation about healing.

**Key words:** Gene therapy. Cystic fibrosis. Genetic therapy. Genome editing.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, (Curitiba, PR); yuriregina.yr@gmail.com

2 Paulo Roberto Worfel, Educador Físico, Docente do curso de Biomedicina Universidade Tuiuti do Paraná, (Curitiba, PR); paulo.worfel@utp.br

3 Doutor em Ciências Farmacêuticas, Docente do curso de Biomedicina Universidade Tuiuti do Paraná, (Curitiba, PR); cleverson.martins@utp.br



## 1 Introdução

“A vida depende da capacidade das células de armazenar, recuperar e traduzir as instruções genéticas necessárias”. Desde o século XX, a estrutura dos genes deixou os cientistas perplexos, devido a morfologia do DNA relativamente simples, mas que abriga o “segredo” para a expressão de cada característica individual e também a fisiologia humana. Em resumo, o DNA é como um “*pen drive*”, que armazena e, inclusive, replica aproximadamente 30 mil genes mantidos em seu complexo genoma. Dentre os genes podem ser encontradas as mutações causadoras das doenças genéticas (ALBERTS *et al.*, 2017). Embora existam em torno de 5 mil doenças genéticas humanas conhecidas, poucas possuem tratamento, sendo que a maioria delas se baseia na reposição do produto gênico. Porém para a grande parcela das doenças genéticas não existe a possibilidade de reposição, necessitando de uma forma terapêutica alternativa (SILVA *et al.*, 2018).

A Terapia Gênica se apresentou nos anos 60 como uma grande revolução nas pesquisas biomédicas para o tratamento das doenças genéticas. Embora seu conceito de usar o material genético como agente farmacológico pela primeira vez tenha sido ineficaz, a Terapia Gênica, nasceu como uma proposta inovadora e desafiadora no tratamento das doenças. Nas décadas seguintes foi possível construir os primeiros vetores plasmidiais, assim como o vetor recombinante para modificar o genoma humano. Porém só em 1990 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro protocolo clínico de Terapia Gênica, até então em menos de 30 anos mais de 2 mil protocolos clínicos foram autorizados no mundo (COSTANZI-STRAUSS *et al.*, 2015).

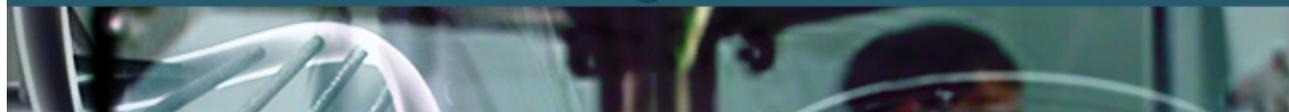
A edição genômica pode ser utilizada para doenças genéticas monogênicas, poligênicas e aquelas adquiridas em algum momento da vida. Através da engenharia genética é possível remover um gene inativo ou com funcionalidade reduzida, substituindo-o por um transgene capaz de desempenhar sua função corretamente (SILVA *et al.*, 2018).

Dentre as doenças monogênicas associadas à terapia gênica, a Fibrose Cística é citada, uma doença autossômica recessiva, que altera o gene CFTR, a variabilidade na proteína CFTR gera a irregularidade desse gene causando alterações pancreáticas, respiratórias além de inflamação e infecções a nível crônico (RALHETA, C. A. C. F., 2018).

Com base nos itens citados acima, é possível inferir que a Terapia Gênica bem como o DNA, esconde irônica obscuridade por trás da simplicidade da edição ou inserção do genoma. O objetivo deste artigo é expor as principais aplicações e evoluções bem como as limitações no uso da Terapia Gênica no âmbito patológico, com desígnio na Fibrose Cística embasada na revisão da literatura.

## 2 Metodologia

Este artigo foi baseado em uma revisão literária através de artigos e publicações disponíveis na data da investigação nas bases eletrônicas de dados BVS, PORTAL CAPES, LILACS, SCIELO,



PUBMED. Não houve discriminação entre artigos originais e de revisão, porém com o objetivo de reunir as atualizações sobre o tema da terapia gênica aplicada à Fibrose Cística, apenas os trabalhos publicados nos últimos 10 anos foram consultados para composição deste artigo. Foram considerados elegíveis estudos nos idiomas português, inglês e espanhol ou que possuam *abstract* em tais idiomas, sendo possível determinar sua relevância.

### 3 Discussão

#### 3.1 Fibrose Cística

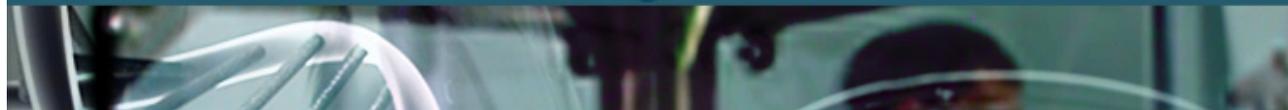
A Fibrose Cística chamada popularmente de “FC”, é uma doença genética e crônica, cuja herança é autossômica recessiva, de ordem multisistêmica, englobando principalmente os pulmões, assim como o fígado, pâncreas, sistema digestório e o urinário possuem acometimento causado pela FC, que além de complexa, envolve vários sistemas metabólicos do corpo, sua progressão gera um alto coeficiente de letalidade da doença, o que a torna tão severa, (REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA, 2018).

Conforme dados fornecidos pelo Ministério da Saúde, em todo o mundo estão distribuídos 70 mil fibrocísticos, sendo que na infância a FC ocupa o índice de doença genética grave mais prevalente, de acordo com o Ministério da Saúde no Brasil, a prevalência de fibrocísticos é de um a cada 2,5 mil recém-natos, o que confirma a sua estimativa de que o gene da Fibrose Cística está presente no DNA de uma a cada 25 pessoas, (SCHNEIDERS, et al, 2020).

Segundo a Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose, um “defeito” no gene, leva a produção exacerbada de muco em uma concentração de 30 a 60 vezes mais espessa do que a homeostase corporal tem suporte para manter. O muco dificulta o trajeto entre o tubo digestório e o pâncreas, impossibilitando também que o intestino receba as enzimas digestivas. Além de atrapalhar todo o tráfego interno que envolve a nutrição do organismo, a condição do muco é o nicho ideal para a proliferação de microrganismos no trato respiratório, a longo prazo geram processos inflamatórios, resultando em edema, pneumonia, bronquite e lesões pulmonares, (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE, 2021).

#### 3.1.2 Gene CFTR

O Gene CFTR é o gene que caracteriza a Mucoviscidose, sua mutação, “defeito” ou alteração, sintetizará uma proteína que regula a condutância da Fibrose Cística Transmembrana (CFTR), tal proteína controla os eletrólitos (sódio) e líquidos intracelular e extracelular em variadas células. As mutações no gene CFTR podem bloquear a síntese ou desenvolvimento padrão da Proteína CFTR das células corporais principalmente pulmonares; ou levar à má execução ou interrupção da atividade da proteína CFTR, resultando em acúmulo de denso muco, capaz de causar a destruição



pancreática, agravamento para outros órgãos além das recorrentes infecções pulmonares (SILVA, M., 2017).

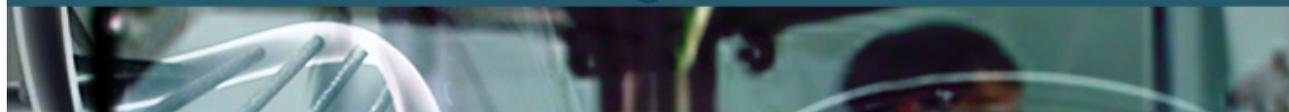
São acometidos pela Fibrose Cística, em torno de 80.000 pessoas no mundo. O gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) é responsável por causar a doença. O CFTR lidera a codificação do canal de cloreto – bicarbonato que atua no equilíbrio entre fluídos e eletrólitos secretados pelo epitélio. As mutações no CFTR desestabilizam a operação da proteína através de vários processos, como a redução ou ausência da síntese proteica, expressão apical normal de proteína com cloreto ou bicarbonato com defeito ou condutância. O resultado da desestabilização proteica, é a desidratação do líquido superficial do revestimento epitelial de vários órgãos, como o trato gastrointestinal, reprodutivo, glândulas sudoríparas e as vias respiratórias que possuem alta frequência de mucostasia, inflamação e infecção lesionando gradualmente a estrutura pulmonar, caminhando para insuficiência respiratória e morte. Mesmo com o diagnóstico e tratamento multidisciplinar precoce, o tratamento costuma se ater ao controle dos sintomas, por isso a expectativa de vida desses pacientes varia entre 36 a 40 anos (ENSINCK *et al.*, 2021).

### 3.1.3 Aconselhamento Genético e Planejamento Familiar

A FC é uma doença genética recessiva, logo para haver a manifestação da doença, são necessários ambas as cópias do gene CFTR mutadas. Mas para ser considerado portador do gene FC é necessário apenas uma mutação em uma cópia do gene CFTR, mesmo com a outra cópia é normal, ela é uma portadora FC. Por isso os fibrocísticos ao cogitarem a possibilidade de filhos, devem realizar em seu parceiro o teste de portador da Fibrose Cística. Quando um fibrocístico constituiu um casamento, tende a seguir o curso natural nutrido desejo por filhos, que demanda estrutura financeira, uma confiável rede de apoio e perguntas e considerações como se o parceiro será capaz de cuidar sozinho da criança caso o parceiro fibrocístico faleça, ou se o fibrocístico tem capacidade de gerenciar dois planos de tratamento, caso o filho herde as duas cópias do gene defeituoso (CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION, 2021).

### 3.2 Manifestações Clínicas

O desequilíbrio hidroeletrolítico, causado pela mutação do gene CFTR, interfere na homeostase salgada e fluída, tornando vários órgãos disfuncionais, podendo leva-los à mortalidade devido à insuficiência respiratória (MAULE *et al.*, 2020). Os sintomas se relacionam à desregulagem de eletrólitos, sendo que a intensidade e possível letalidade desses sintomas, variam de pessoa pra pessoa de acordo com o tipo de mutação apresentada. O paciente apresenta pele muito salgada, tosse persistente (normalmente acompanhada de catarro), alta frequência de infecções pulmonares como bronquite e pneumonia, falta de fôlego, baixa estatura e dificuldade no ganho de peso mesmo com bom apetite, esteatorréia, constipação, formação de pólipos nasais (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE, 2021).



A Fibrose Cística interfere no trato intestinal, biliar, geniturinário e no pâncreas, podendo causar as comorbidades de desnutrição, cirrose biliar e infertilidade. O quadro de pancreatite obstrutiva crônica ocorre devido à secreção de muco, dentre outras alterações pancreáticas, pode haver má absorção grave de gordura, danos as células das ilhotas, deficiência de insulina e diabetes mellitus relacionado a FC, nesse caso os resultados nutricionais e pulmonares podem ser fatais (FAKIOĞLU *et al.*, 2020).

### 3.3 Diagnóstico

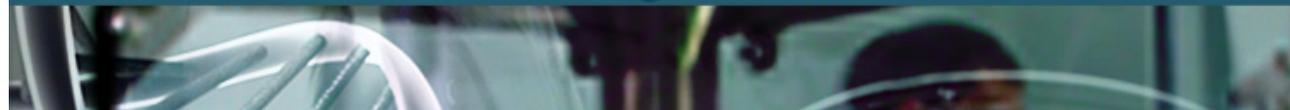
Devido à evolução tecnológica, foi possível compreender a “formação” da Fibrose Cística, o que possibilitou criar triagens mais eficientes do portador, para detectar o mais breve possível e iniciar intervenções ainda no estágio inicial, que progridem para ótimos resultados prognósticos, que visam melhorar a expectativa e qualidade de vida do paciente. Embora a FC prevaleça sobre determinada etnia, homens e mulheres apresentam a mesma taxa de incidência, mas devido as alterações hormonais, pacientes do sexo feminino apresentam maior índice de mortalidade, devido ao processo de maior degradação da função pulmonar durante a puberdade, hipoteticamente associada aos hormônios sexuais femininos, interrompendo o transporte dos íons nas vias aéreas nos pulmões (WEI *et al.*, 2020).

No Brasil, a Lei Nº 8.069, de 13 de julho de 1990, dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, contemplando o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), mais conhecida como “Teste do Pézinho”, que em resumo consiste na realização de uma punção em uma das laterais do calcanhar do recém-nascido com auxílio de uma lanceta, e absorvendo o sangue com papel filtro, preenchendo totalmente os círculos demarcados. No Laboratório de Biologia Molecular especializado em Triagem Neonatal, os Biomédicos, farão o preparo de reagentes, extração e adição de DNA à reação de PCR, amplificação e pós amplificação, bem como a manipulação do produto amplificado. (Ministério da Saúde, 2017).

Em casos onde a Triagem Neonatal não pôde ser realizada, o quadro clínico do paciente determinará a rastreabilidade da Fibrose Cística, através dos exames complementares ao diagnóstico inicial, como o Teste do Suor ou Escarro, exames hematológicos e análise de DNA, o Biomédico realiza o diagnóstico complementar através das análises necessárias. (SILVA, M., 2017).

### 3.4 Tratamento

A Fibrose Cística como uma doença multiorgânica, possui complicações decorrentes que são as responsáveis pela sua morbidade e mortalidade. O Diagnóstico precoce, possibilita maior sobrevida, as terapias atuais, reduzem a obstrução das vias aéreas e a infecção por microrganismos, porém a cura através desses meios, ainda não é uma possibilidade. Uma terapia curativa evitaria os óbitos decorrentes da letalidade da doença pulmonar (SILVA, M., 2017).



A qualidade da gestão da infecção pulmonar, determinará o tempo de sobrevivência do paciente, considerando que a colonização dessa estrutura ocorre desde o nascimento por microrganismos como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ou até mais de um patógeno que se replicam rapidamente. Além de tratar a infecção presente, são consideradas as próximas infecções, tentando minimizar quadros de resistência bacteriana aos antibióticos convencionais, compreendendo que o paciente terá uma tendência à escassez de possíveis antibióticos (FAKIOĞLU *et al.*, 2020).

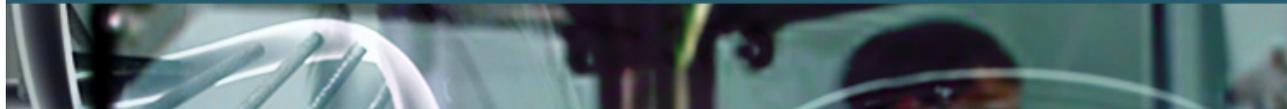
O tratamento pode se dividir em alguns pilares, sendo eles o tratamento de obstrução, inflamação, infecção, insuficiência respiratória crônica e complicações respiratórias não infecciosas (o tratamento para insuficiência e complicações são baseados em outras intervenções, além da medicação). No tratamento da obstrução, alia-se fisioterapia à broncodilatadores (agonistas do receptor adrenérgico  $\beta 2$  e corticosteroides inalados, que além da desobstrução, melhoram a hiperresponsividade e o volume expiratório forçado), mucolíticos como a dornase alfa, solução salina hipertônica (agente osmótico), manitol (melhora a função pulmonar). No tratamento da inflamação, é utilizado azitromicina, ibuprofeno e anti-inflamatório. Para tratar a infecção são utilizados antibióticos de exacerbação e para erradicação da *Pseudomonas aeruginosa*, antibióticos para infecção brônquica crônica (MORENO, *et al.*, 2021).

### 3.4.1 Tratamentos Complementares

Os fibrocísticos devem realizar fisioterapia respiratória diariamente, devido a sua eficácia clínica comprovada (ATHANAZIO, *et al.*, 2017). A união de variadas técnicas respiratórias, tem como objetivo a manutenção das vias aéreas desobstruídas, sem secreção, para evitar o decurso infecção-inflamação causado pelo ambiente propício formado pelo excesso de densa secreção (MORENO, *et al.*, 2021). O paciente conquista mais independência quando utiliza dispositivos para o seu auxílio como máscara de pressão oscilatória positiva especiais como Flutter®, Acapella® e Shaker®. (ATHANAZIO, *et al.*, 2017). Os pacientes pediátricos, realizam a fisioterapia de forma lúdica, com auxílio das palmas, percussão, vibração (compressão oscilatória). O início “precoce” das terapias, desacelera o efeito progressivo da doença. Os exercícios de controle da respiração, expirações forçadas e expansão torácica, são efetivos para excreção das secreções respiratórias, podendo ser complementado pelo colete oscilador de alta frequência para a parede torácica e a ventilação percussiva intrapulmonar (MORENO, *et al.*, 2021).

### 3.6 Terapia Gênica

Por mais de sete décadas, as terapias para a Fibrose Cística estiveram limitadas aos sintomas, em vez de abordar o gene CFTR alterado, que origina a doença (MAULE *et al.*, 2020). Quando o conceito de transferência de informações via DNA foi entendido, iniciou-se uma batalha nas pesquisas biomédicas para reverter as disfunções presentes no material genético, para melhorar



as condições de vida dos pacientes acometidos pelas desordens genéticas, colocando a Terapia Gênica como uma forma de medicina personalizada (BAÑULS *et al.*, 2020).

A Terapia Gênica se baseia em tratar racionalmente a doença, interagindo com a alteração genética que causou a doença. Dentre os mais de 2 mil estudos clínicos, a Terapia Gênica alcançou efetividade terapêutica para várias síndromes, embora também tenha apresentado efeitos adversos em casos isolados (COSTANZI-STRAUSS *et al.*, 2015).

A Terapia Gênica é um conjunto de técnicas e métodos de introdução do material genético exógeno, como o DNA de plasmídeo, oligonucleotídeos antisense, mRNA ou ácidos nucleicos de peptídeo dentro de uma célula ou tecido para fins de tratamento de distúrbios genéticos hereditários. Utilizando ácidos nucleicos como fármaco na busca de benefícios terapêuticos, porém o corpo tem mecanismos para proteção de DNA's estranhos, por isso o desafio é gerir uma dose e uma expressão estável da proteína desejada. O FDA (*Food And Drug Administration*) já aprovou 17 drogas de terapia genética, cooperando para seja ainda mais expandida a compreensão das bases moleculares e causas genéticas com aplicações para várias doenças do gene. A terapia gênica encontra solo fértil nas doenças respiratórias raras, pois elas podem ser acessadas via nebulização, broncoscopia, administração pleural ou por meio do sangue seguindo administração intravenosa. A facilidade de alcance da estrutura respiratória, possui obstáculos físicos e químicos para a recepção do vetor, principalmente os vetores virais. O muco epitelial limpa o material exógeno, inclusive os vetores. Como é uma região de forte multiplicação celular, são necessárias várias reaplicações. Os estudos pré-clínicos também apresentam complexidade devido à incompatibilidade funcional celular entre células animais e de humanos (BAÑULS *et al.*, 2020).

### 3.6.1 Fundamentos

Quanto à integração básico-clínica, a alma da Terapia Gênica está fundamentada no vetor, um vetor bem estruturado é responsável pela qualidade da transferência gênica, bem como a eficácia da opção terapêutica. O vetor é o veículo que transporta o gene terapêutico para as células do paciente, o vetor age como um medicamento, quando ele se liga ao gene CFTR, conduzindo a síntese de uma nova proteína regenera o processo celular defeituoso, isento de efeitos adversos (COSTANZI-STRAUSS *et al.*, 2015).

A estrutura da Terapia Gênica é composta da união entre o conhecimento científico e clínico que dão origem aos fármacos moduladores de CFTR, vetores de transferência genética, e a Edição de Genes CRISPR/Cas9 (FUTSCHIK, 2019).

### 3.6.2 Alternativa para a Fibrose Cística

A Fibrose Cística se configura como uma doença capaz de lesionar seriamente o Sistema Respiratório e trato digestório, ainda sem uma exequível cura, traz para seus portadores os sofrimentos de quem possui uma doença crônica (WEI *et al.*, 2020).

Os progressos da Terapia Gênica, conduziram-na à posição de tratamento de primeira linha para as doenças raras na reunião da Sociedade Europeia de Terapia Gênica e Celular (COSTANZI-STRAUSS *et al.*, 2015). A recepção do pulmão aos genes CFTR, provou ser uma barreira a ser ultrapassada, sendo mais complexa do que foi pressuposto (FUTSCHIK, 2019).

## Conclusão

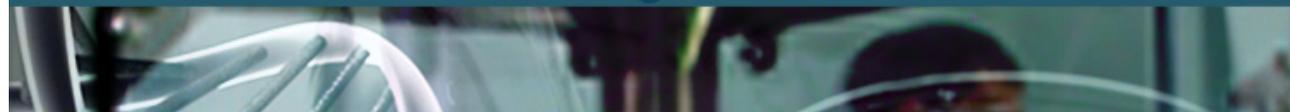
Das citações anteriores e possível inferir que é altíssimo o nível de complexidade dos tratamentos e intervenções terapêuticas na Fibrose Cística, bem como as condições que o portador dessa mutação deve submeter-se a partir do diagnóstico recebido, que comumente ocorre logo na primeira infância. Uma doença que exige do portador mais do que seus sintomas, demanda consciência e autorresponsabilidade desde a fase pediátrica, determina alterações no estilo de vida familiar, na forma de se relacionar, que impõem limites sobre simples atividades, sobre lazer e até limites para sonhos, em busca da possibilidade de manter-se saudável por mais tempo.

Da leitura dos artigos citados anteriormente resta reconhecido a importância de se entender a fisiopatologia da Fibrose Cística, a partir do entendimento do gene CFTR, nasceu o vislumbre sobre a Terapia Gênica como a solução que age na causa da FC, ao invés das terapias que amenizam os sintomas.

A Terapia Gênica encontra desafios, além da Ética, que devem ser superados com interação multidisciplinar (básico-clínica) associado a investimentos em estrutura e novas tecnologias. Assim como o desenvolvimento de medicamentos e dispositivos relativos aos sintomas, necessitaram de investimento, estrutura e os fatores já citados; para desenvolver terapias que realmente cure a desordem genéticas do gene CFTR, serão necessários recursos ainda mais eficazes.

## Referências

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASSISTÊNCIA A MUCOVISCIDOSE. O que é a fibrose cística?, 2020. Disponível em: <http://www.abram.org.br/o-que-e-fibrose-cistica>. Acesso em 25 de out. de 2021.
- ATHANAZIO, R; FILHO, L; VERGARA, A; RIBEIRO, A; RIEDI, C; PROCIANOY, E; ADDE, F; REIS, F; RIBEIRO, J; TORRES, L; FUCCIO, M; EPIFÂNIO, M; FIRMIDA, M; DAMACENO, N; NETO, N; MARÓSTICA, P; RACHED, S; MELO, S. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística, vol. 43; n. 3, 2017. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/details/2682/pt-BR/diretrizes-brasileiras-de-diagnostico-e-tratamento-da-fibrose-cistica>. Acesso em 19 de nov. de 2021.
- BAÑULS, L; PELLICER, D; CASTILLO, S; GRACÍA, M; MAGALLÓN, M; GONZÁLEZ, C; DASÍ, F. Gene Therapy in Rare Respiratory Diseases: What Have We Learned So Far?. *Journal of Clinical Medicine*, v. 9, n. 8, p. 2577, 2020.
- COSTANZI-STRAUSS, E; STRAUSS, B. E. Perspectivas da Terapia Gênica. *Revista de Medicina*, v. 94, n. 4, p. 211-219, 2015.
- CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION. Role of genetics in cf; CF genetics: the basics, 2021. Disponível em: <https://www.cff.org/What-is-CF/Genetics/CF-Genetics-The-Basics/>. Acesso em 25 de out. de 2021.



ENSINCK, M; MOTTAIS, A; DETRY, C.; LEAL, T.; CARLON, M. On the Corner of Models and Cure: Gene Editing in Cystic Fibrosis. *Journal of Frontiers in Phamacology*, v. 12, n. 01, p. 662110, 2021.

FAKIOGLU, D; ALTUN, B. New Therapeutic Approaches in Cystic Fibrosis. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 17, n. 6, p. 686-697, 2020.

LEI Nº 8.069, de 13 de julho de 1990, *Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Programa Nacional de Triagem Neonatal. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/L8069.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L8069.htm). Acesso em 21 de nov. de 2021.*

MAULE, G; AROSIO, D; CERESETO, A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. *International Journal of Molecular Science*, v. 21, n. 11, p. 3903, 2020.

MENÇÃO, K; SANTOS, L; HARRISON, P. Gene and Base Editing as a Therapeutic Option for Cystic Fibrosis: Learning from Other Diseases. *Journal of Gene*. v. 10, n. 5, p. 387, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de normas técnicas e rotinas operacionais do programa nacional de triagem neonatal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, pg. 15-47, 2005. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/05\\_0983\\_M.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/05_0983_M.pdf). Acesso em 21 de nov. de 2021.

MORENO, R; GARCÍA-CLEMENTE, M; DIAB-CÁCERES, L; MARTINEZ-VERGARA, A; MARTÍNEZ-GARCÍA, M; GÓMEZ-PUNTER, R. Tratamento da Doença Pulmonar da Fibrose Cística: Uma Revisão Abrangente, vol. 10, ed. 5, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/5/486/htm>. Acesso em 19 de nov. de 2021.

RALHETA, C. A. C. F. Terapêutica genética aplicada à Fibrose Cística. Instituto Universitário Egas Moniz. p. 6–7, 2018.

REGISTRO BRASILEIRO DE FIBROSE CÍSTICA – REBRAFC, 2018. Disponível em: [http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC\\_2018.pdf](http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf). Acesso em 25 de out. de 2021.

SILVA, A. C. R. E; BARBOSA JÚNIOR, J. Realidades e perspectivas do uso de Terapia Gênica no tratamento de doenças. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 20, n. 3, Pg. 122- 126, 2018.

SILVA, M; SANTOS, E; FELIX, K. Terapia gênica como tratamento para fibrose cística: Uma revisão bibliográfica, Pg. 2-4, 2017. Disponível em: [https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO\\_EV071\\_MD1\\_SA11\\_ID302\\_27042017154234.pdf](https://www.editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2017/TRABALHO_EV071_MD1_SA11_ID302_27042017154234.pdf). Acesso em 19 de nov. de 2021.

SCHNEIDERS, L. Fibrose cística e genética é mais comum na infância, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/fibrose-cistica-e-genetica-e-mais-comum-na-infancia>. Acesso em 25 de out. de 2021.

WEI, T. Research advances in molecular mechanisms underlying the pathogenesis of cystic fibrosis: From technical improvement to clinical applications. *Journal of Molecular Medicine Reports*, v. 22, n. 6, Pg. 4992, 2020.

SCHNEIDER-FUTSCHIK, E.K. Além da terapia reguladora de condução de fibrose cística transmembrana: uma perspectiva sobre terapia genética e tratamento de pequenas moléculas para fibrose cística. *Gene Ther* 26, Pg. 354-362, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41434-019-0092-5>. Acesso em 21 de nov. de 2021.