



CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

**APLICABILIDADE DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

Ane Karoline Mendes da Mota
Géssica de Oliveira Lopes Reis

Orientador: Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira

Trindade- GO
2022

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

APLICABILIDADE DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA

Ane Karoline Mendes da Mota
Géssica de Oliveira Lopes Reis

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitários
Goyazes – UniGoyazes como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.**

Orientador: Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira

TRINDADE
2022

Ane Karoline Mendes da Mota
Géssica de Oliveira Lopes Reis

**APLICABILIDADE DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitários Goyazes –
UniGoyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte banca
examinadora.

Prof. [Orientador: Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira]
Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes

Prof. [Interno: Prof. Esp. Cassia Vieira Cintra]
Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes

Prof. [Externo: Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira]
Instituição a que o(a) professor(a) está vinculado

Trindade - GO
13/12/2022(Data da defesa)

APLICABILIDADE DA TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Ane Karoline Mendes da Mota¹

Géssica de Oliveira Lopes Reis²

Prof. Esp. Luciano Gonçalves Nogueira³

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Fibrose cística (FC) é uma doença genética causada através da mutação do gene chamado *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). Na Fibrose cística existem anormalidades estruturais e funcionais da proteína CFTR, que afeta no transporte de íons, causando então desidratação e a produção de secreções, conhecidas também como muco. Na maioria dos casos é identificada ainda na infância, através dos programas de triagem neonatal, conhecido também como teste do pezinho, caso apresente alteração é realizado um segundo exame que é o teste do suor. Através dos estudos realizados com o tempo foi surgindo pesquisas sobre o uso da terapia gênica no tratamento da fibrose cística, é uma terapia que consiste na alteração da base da doença e contribui na melhoria na qualidade de vida dos pacientes. **OBJETIVO:** O objetivo deste estudo foi analisar a aplicabilidade do uso da terapia gênica em pacientes acometidos com a Fibrose cística. **METODOLOGIA:** Refere-se a uma revisão integrativa, por meio de um levantamento bibliográfico, realizada nas bases de dados PubMed, Scielo, MEDLINE e LILACS. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Além dos métodos citados neste estudo foi possível perceber que ainda existem limitações nas pesquisas que precisam ser discutidas, de modo que este tratamento seja mais utilizado e testado futuramente.

Palavras-chaves: Terapia gênica; Fibrose cística; Tratamentos; Diagnóstico.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease caused by mutation of the gene called cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). In cystic fibrosis there are structural and functional abnormalities of the CFTR protein, which affects the transport of ions, thus causing dehydration and the production of secretions, also known as mucus. In most cases, it is identified in childhood, through neonatal screening programs, also known as the heel prick test. Through studies carried out over time, research has emerged on the use of gene therapy in the treatment of cystic fibrosis, it is a therapy that consists of changing the basis of the disease and contributes to improving the quality of life of patients. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to analyze the applicability of using gene therapy in patients with cystic fibrosis. **METHODOLOGY:** Refers to an integrative review, through a bibliographic survey, carried out in PubMed, Scielo, MEDLINE and LILACS databases. **FINAL CONSIDERATIONS:** In addition to the methods mentioned in this study, it was possible to perceive that there are still limitations in research that need to be discussed, so that this treatment is more used and tested in the future.

Keywords: Gene therapy; Cystic fibrosis; Treatments; Diagnosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática das estratégias de correção CFTR para o tratamento da Fibrose cística.....9

Figura 2 – Representação das principais diferenças entre as nucleases Cas9 (esquerda) e Cas12a (direita). Triângulos azuis representam a posição do corte na molécula – alvo.....11

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 METODOLOGIA.....	8
3 RESULTADOS.....	9
4 DISCUSSÃO.....	13
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	14
6 REFERÊNCIAS.....	15

INTRODUÇÃO

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pela mutação do gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) que se localiza no braço longo do cromossomo 7 e se manifesta apenas se existirem dois alelos recessivos. Esta proteína atua como canal de cloreto, regulando o balanço entre íons e água através do epitélio e é encontrada na membrana apical de células do trato respiratório, de glândulas submucosas do pâncreas exócrino, do fígado, dos ductos sudoríparos, do trato reprodutivo, entre outros sítios. Na Fibrose cística existem anormalidades estruturais e funcionais da proteína CFTR, que afeta no transporte de íons, causando então desidratação e a produção de secreções, conhecidas também como muco. (ARAÚJO E PASSOS, 2022, p. 382).

Essas secreções mucosas apresentadas são espessas e viscosas, obstruindo os ductos das glândulas exócrinas, que contribuem para o aparecimento de três características básicas: doença pulmonar obstrutiva crônica, níveis elevados de eletrólitos no suor, insuficiência pancreática com má digestão/má absorção e conseqüente desnutrição secundária (RIBEIRO et. al, 2021).

A prevalência estimada em diversos países é de 1 para cada 2.800–3.500 nascidos vivos. No Brasil, cerca de 1 a cada 10 mil nascidos vivos sofre com a doença (ROSA et al., 2018). Os pacientes acometidos com a doença recebem um protocolo exclusivo através do SUS (Sistema Único de Saúde) como, formas alternativas de tratamento, exames laboratoriais, diagnóstico clínico e o medicamento ivacaftor, para o tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Há diversas formas de se chegar ao diagnóstico da FC: antenatal, através da análise genética, feita muitas vezes quando já se tem casos da doença na família; na triagem neonatal e por manifestações clínicas em qualquer faixa etária. Durante a triagem neonatal, o Ministério da Saúde (MS) recomenda que seja realizado no paciente o teste da Tripsina Imunorreativa (IRT). Esse teste é realizado para observar se o nível desse marcador está elevado no sangue do neonato, sendo quantificado no teste do pezinho. Em pacientes fibrocísticos o valor se eleva e permanece durante um mês. Em caso de alterações na realização do exame, o mesmo deve ser refeito, ainda no primeiro mês de vida. Para a confirmação ou

exclusão do diagnóstico é realizado o teste de suor, estando alterado em até 99% dos pacientes com FC (MATOS e MARTINS, 2019).

O diagnóstico de FC pelo Teste do Suor é baseado na quantidade de concentração do cloreto atingida durante a medição. Nos valores obtidos, se a marca de íons cloreto for igual ou superior a faixa de 60 mEq/mL, já é um indicativo que aquele indivíduo é portador da FC, pois o valor considerado normal é menor que 30 mEq/mL e o limítrofe é maior que 30 e menor que 60 mEq/mL. O Teste do Suor é um método clássico que mesmo diante de testes genéticos, mostra ser o mais utilizado, porém não está livre de discussões quanto ao seu uso e sua complexidade, já que para sua realização é necessária a extração do suor de filtros de papel e de gazes para coletá-lo, depois realizar a pesagem das amostras duas vezes e posterior diluição para análise química dos eletrólitos cloro e sódio que apresentam concentração anormal, devido à deficiência da proteína que regula a liberação desses eletrólitos (RIBEIRO et. al, 2021).

O teste genético para a identificação das variantes no gene CFTR é preconizado para todos os pacientes com diagnóstico de FC (teste do suor positivo ou indeterminado). O teste genético permite elucidar o diagnóstico clínico-laboratorial ou descartá-lo frente a um resultado inconclusivo do teste do suor, além de prever algumas consequências clínicas, como a insuficiência pancreática. Com o surgimento dos medicamentos moduladores da função da proteína CFTR, esse teste torna-se ainda mais importante ao permitir a identificação dos pacientes com pelo menos 6 anos de idade que podem se beneficiar dessas tecnologias. Desta forma, ele é fundamental para o aconselhamento genético, para a investigação de formas atípicas da FC e para estratégias de diagnóstico pré-natal ou pré-implantação, em casais de risco (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A expectativa de vida de pacientes com FC vem melhorando substancialmente, de modo que, atualmente, mais da metade tem alcançado a idade adulta. Essa melhoria deve-se, entre outros fatores, ao incremento de tratamentos inovadores e ao avanço da assistência interdisciplinar ao paciente com FC. Recentemente, terapias específicas ao canal CFTR capazes de corrigir o defeito básico têm sido desenvolvidas e aprovadas para uso em vários países. Essas drogas-alvo têm a perspectiva de transformar a terapêutica da FC, tornando a prescrição de medicamentos mais precisa (ROSA et. al, 2018).

As terapias gênicas podem possibilitar a modificação do material genético por intermédio da reparação de genes que apresentem alterações como mutações em sítios específicos, visando o tratamento, visto que existem muitas doenças genéticas monogênicas que acometem a vida de inúmeras pessoas. Nos últimos anos, houve evolução sobre o conhecimento da FC, assim como, sobre os métodos de diagnóstico e tratamento (ROCHA, 2022).

Na fibrose cística (FC), a recente integração da medicina de precisão na rotina de assistência ao paciente permitiu o manejo da expressão da proteína CFTR e trouxe esperança para o tratamento da doença, com melhor qualidade de vida e maior expectativa de vida (MARSON, 2020). Nesse contexto, percebe-se a necessidade de abordar esse assunto, portanto, buscamos compreender a relevância da terapia gênica como forma terapêutica da fibrose cística.

Sendo assim, o presente estudo teve o objetivo de abordar a aplicabilidade da terapia gênica para o tratamento de pacientes com fibrose cística, a fim de descrever a sua importância e as perspectivas para o futuro dessa terapia em pacientes acometidos com essa patologia.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, com coleta de dados a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico, abordando temas sobre o uso da terapia gênica como forma de tratamento em pacientes com fibrose cística. Esse método de pesquisa foi escolhido por sintetizar e incorporar evidências científicas de diversos estudos sobre determinado tema, de maneira a aprofundar o conhecimento sobre o assunto abordado.

Para elaboração desta pesquisa, foram realizadas as seguintes etapas: identificação do tema e definição da questão norteadora; busca na literatura e coleta dos dados; análise dos estudos inseridos nos critérios de inclusão; síntese e apresentação das evidências/construção da revisão.

As questões norteadoras são: O que é fibrose cística? Quais os tratamentos? O que é terapia gênica e como ela é utilizada na fibrose cística?

Além disso, foi realizada uma busca nas bases de dados: PubMed, SciELO, MEDLINE e LILACS com a combinação dos descritores “Fibrose cística” e “Terapia gênica”, com a data de publicação entre os anos de 2018 a 2023. Os critérios de exclusão ocorreram através da verificação de artigos duplicados, inconclusivos e que não preencheram a finalidade do estudo.

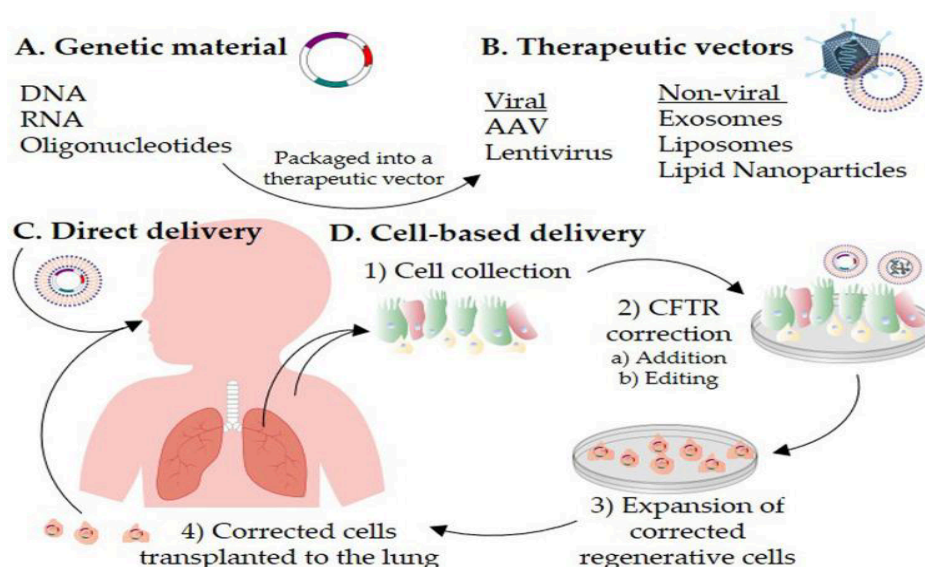
Os critérios definidos para a inclusão foram: 1) artigos disponibilizados gratuitamente que apresentavam assuntos relacionados ao tema da pesquisa; 2) publicados em português, inglês ou espanhol; 3) publicados e indexados nos bancos de dados nos últimos cinco anos.

Sendo assim, foi realizada uma busca no site Pubmed, Scielo e “Biblioteca Virtual em ministério da saúde – Portal Regional da BVS” utilizando como descritores: fibrose cística, terapia gênica, tratamento e CFT, onde foram encontrados em média 160 artigos entre os anos de 2018 a 2023 e selecionados apenas 18 artigos científicos para a realização do trabalho.

RESULTADOS

Os ensaios clínicos em pacientes com FC foram iniciados em 1993, testando a entrega de uma cópia de tipo selvagem do gene CFTR no epitélio das vias aéreas nasais e brônquicas. As vias aéreas condutoras são consideradas o alvo primário para a terapia genética da doença pulmonar da FC. Porém, a falta de um sistema de entrega eficaz para os pulmões faz com que a terapia gênica não seja bem-sucedida, pois para restauração da função CFTR esse sistema precisa navegar pelas complexidades da depuração pulmonar e das funções de defesa da imunidade inata que são ainda mais complicadas nas vias aéreas da FC devido ao aumento do volume e da viscosidade do muco. Portanto, uma estratégia proposta para lidar com os desafios associados à administração *in vivo* de CFTR às células das vias aéreas é corrigir as células das vias aéreas *ex vivo*, seguida do transplante das células corrigidas para repovoar o pulmão do paciente com células corrigidas por CFTR, como mostra a (figura 1) (MAULE et. al, 2020; YAN et. al, 2019; ALLAN et. al, 2021).

Figura 1: Representação esquemática das estratégias de correção do CFTR. para o tratamento da fibrose cística.



Fonte: ALLAN et. al (2021)

Materiais genéticos (A) são empacotados em um vetor terapêutico (B). O vetor terapêutico é entregue diretamente nos pulmões do paciente (C) ou introduzido nas células *ex vivo* (D). Para a terapia

baseada em células autólogas, 1) as células das vias aéreas são isoladas do trato respiratório do paciente ou as células-tronco pluripotentes induzidas são geradas a partir dos fibroblastos da pele ou do sangue do paciente. 2) CFTR é corrigido in vitro nas células coletadas por a) adição ou b) estratégias de edição. 3) As células regenerativas corrigidas por CFTR são expandidas para atingir uma dose terapêutica e, em seguida, 4) transplantadas de volta para repovoar o epitélio pulmonar do paciente.

Além disso, vários estudos usando abordagens virais e não virais para fornecer CFTR e corrigir o defeito da FC foram avançados, incluindo um vetor baseado em vírus adeno associado (AAV), vetor baseado em adenovírus (Ad), plasmídeos formulados com lipossomas catiônicos e um vetor retroviral (COONEY et. al, 2018).

Os vetores não virais foram desenvolvidos como uma estratégia para entregar o gene CFTR. Esses métodos de entrega de genes não integrados não interrompem o genoma do hospedeiro e, portanto, o risco de causar mutagênese é baixo. No entanto, a eficácia da entrega de genes é comparativamente menor do que os métodos virais. Com a utilização de um lipídio catiônico nebulizado pGM169/GL67A para fornecer o DNA doador, foi observado um aumento de até 3,7% na função CFTR nos pulmões de pacientes com FC. Porém, a desvantagem da abordagem mediada por lipossomas catiônicos é a necessidade de entrega repetida, pois a expressão transitória de CFTR não teve um efeito duradouro (LEE et. al, 2021).

Zabner et al. (1993) realizaram testes de terapia gênica adenoviral em humanos. Embora nem o mRNA do CFTR nem a proteína fossem detectáveis após uma única aplicação nasal do vetor contendo o gene CFTR, a diferença de potencial nasal mostrou uma melhora limitada da condutividade do canal Cl⁻. Cristal et. al (1994) foram os primeiros a detectar a proteína CFTR no tecido pulmonar e nasal após a administração do vetor adenoviral. Pesquisas adicionais sobre transferência de genes por transdução de adenovírus do epitélio nasal provaram que a expressão de CFTR mRNA e/ou proteína CFTR é transitória e que o transporte de Cl⁻ não foi totalmente recuperado, conforme mostrado pela diferença de potencial nasal (PRANKE et. al, 2019).

Em Moss et. al 2004, foram realizados dois ensaios clínicos usando o vetor tgAAV2-CFTR em pacientes com FC. O primeiro foi um estudo de Fase II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Este estudo foi seguido por (MOSS et. al, 2007) em que foi realizado um estudo de Fase IIB no qual 102 indivíduos com mais de 12 anos foram tratados com duas doses de 1×10^{13} DRP

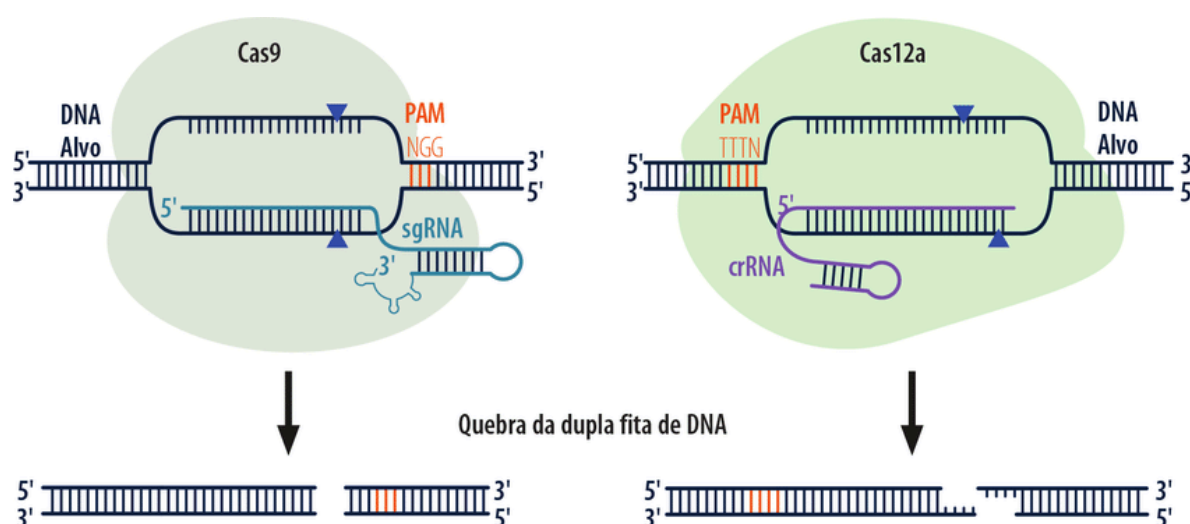
de tgAAV2-CFTR ou placebo correspondente, administrados com 30 dias de intervalo. Apesar de que a segurança tenha sido documentada, o estudo não atingiu seu objetivo primário de melhora estatisticamente significativa na função pulmonar em relação ao placebo 30 dias após a administração inicial de tgAAV2-CFTR. Embora muitos estudos clínicos de AAV tenham sido amplamente interpretados como decepcionantes, os dados também podem ser vistos como inovadores, indicando que, com melhor transferência de vetores e melhor expressão gênica, a terapia gênica para FC é, no entanto, viável (GUGGINO, et. al, 2020).

Os vetores retrovirais e lentivirais têm sido usados para métodos de entrega de genes desde o final da década de 1990. Os vetores lentivirais têm sido eficazes na entrega do transgene CFTR no epitélio das vias aéreas com potencial para direcionar a população de células-tronco pulmonares para expressão CFTR sustentada e persistente. Embora retrovírus e lentivírus possam atingir células hospedeiras com eficiência e se integrar ao genoma do hospedeiro, ainda há preocupações significativas sobre seu uso como vetor de entrega para terapia genética. No contexto da doença das vias aéreas da FC, o meio pró-inflamatório das vias aéreas doentes, agravado pelas obstruções da mucosa, representa um desafio para qualquer método de entrega de genes. Em segundo lugar, há preocupações de mutagênese insercional, silenciamento epigenético e impacto secundário de níveis de expressão alterados derivados do uso de promotores virais para conduzir a expressão não regulada do transgene (LEE et. al, 2021).

Além disso, o tratamento da FC por meio da entrega de mRNA que codifica o CFTR tem o potencial de funcionar em qualquer paciente com FC, independentemente da mutação subjacente. Estima-se que a restauração de 5% do mRNA CFTR de tipo selvagem no citosol seja suficiente para melhorar os sintomas da FC, mas um limiar um pouco mais alto é necessário para evitar complicações mais tarde na vida. A terapia de mRNA CFTR é viável, mas para ser clinicamente relevante, exigirá a expressão da proteína CFTR de longa duração após a entrega do mRNA. Se a proteína CFTR for produzida apenas por um curto período de tempo, o paciente precisará readministrar o medicamento com frequência, o que pode levar a toxicidades de altas doses do veículo de entrega do medicamento que transporta o mRNA do CFTR. Outro potencial tratamento de edição genética é o agrupamento de repetições palindrômicas curtas regularmente inter espaçadas e a proteína 9 associada ao CRISPR (mais comumente conhecida como

CRISPR-CAS9). Estudos descobriram que, embora o CAS9 possa cortar e colar com precisão o DNA saudável nas células para tratar doenças, áreas próximas ao local de reparo do DNA foram removidas, reorganizadas ou invertidas – um efeito colateral potencial que pode levar a modificações perigosas. Assim, outra enzima CRISPR foi desenvolvida – CAS12a, que tem se mostrado mais eficaz e precisa em comparação com a CAS9, ambas representadas na (figura 2). Isso mostra que, embora mais pesquisas sejam necessárias para garantir que a edição de genes possa ser feita com segurança, avanços contínuos estão sendo feitos e são mais seguros do que a versão anterior (SANCHEZ et. al, 2020; GUPTA et. al, 2020).

Figura 2: Representação das principais diferenças entre as nucleases Cas9 (esquerda) e Cas12a (direita). Triângulos azuis representam a posição do corte na molécula-alvo.



Fonte: adaptado de Doudna e Charpentier (2014); Zaidi et. al, (2017); Molinari et. al, (2020).

DISCUSSÃO

A terapia gênica vem sendo amplamente abordada nos últimos anos, principalmente, em casos de doenças monogênicas, como é o caso da fibrose cística. Neste estudo foram abordadas tipos diferentes de entrega na terapia gênica, cujo objetivo principal era observar os efeitos significativos para a melhora do quadro clínico dos pacientes.

Embora foram abordados vários métodos de entrega da terapia gênica, foi notado que os vetores virais se mostraram mais eficientes em atingir as células hospedeiras. Porém, os vetores não virais apresentaram risco de mutagênese menor em relação aos vetores utilizando vírus.

Além disso, outros métodos de entrega foram estudados, como por exemplo, a entrega mRNA, onde a codificação do gene CFTR pode ser muito promissora para os pacientes com FC. Entretanto, ainda existem muitas limitações nessa forma de entrega, visto que não é um processo duradouro. Já o método CRISPR-Cas9, foi observado que há avanços na sua utilização, mas ainda existem desvantagens na sua aplicação, uma vez que a enzima CAS12a tem se mostrado um método mais eficiente do que a enzima CAS9. Portanto, novos estudos fazem-se necessários pois novas descobertas podem ajudar na segurança e viabilidade desses métodos.

A terapia gênica é um campo que ainda está em desenvolvimento, mas pelos estudos realizados foi possível observar que é uma forma terapêutica bastante promissora. Todos os métodos abordados neste estudo tiveram seus prós e contras, portanto uma abordagem em cada um deles se faz importante, pois só assim pode ser feita a melhor escolha de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso da terapia gênica para o tratamento da fibrose cística vem sendo amplamente abordado, visto que tem se mostrado um recurso terapêutico bastante promissor para os pacientes acometidos com a FC. É evidente que as pesquisas são importantes para o desenvolvimento de novos tratamentos, sendo assim a terapia gênica pode ser ainda mais estudada e compreendida, além de que novas descobertas podem ser feitas a partir disso.

Portanto, além dos métodos citados neste estudo foi possível perceber que ainda existem limitações nas pesquisas que precisam ser discutidas, de modo que este tratamento seja mais utilizado e testado futuramente.

REFERÊNCIAS

A fibrose cística: uma revisão de literatura | Revista JRG de Estudos Acadêmicos. **www.revistajrg.com**, 25 nov. 2022.

Atualização do protocolo para Fibrose Cística está em consulta pública.

Disponível em:

<<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/atualizacao-do-protocolo-para-fibrose-cistica-esta-em-consulta-publica#:~:text=A%20atualiza%C3%A7%C3%A3o%20do%20Protocolo%20Cl%C3%ADnico>>. Acesso em: 22 jan. 2023.

BISCAIA, C. Terapia génica: sistemas de entrega, mecanismos moleculares e abordagens terapêuticas aprovadas. **sapientia.ualg.pt**, 23 jul. 2020.

COONEY, A. L. et al. Widespread airway distribution and short-term phenotypic correction of cystic fibrosis pigs following aerosol delivery of piggyBac/adenovirus. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. 18, p. 9591–9600, 27 ago. 2018.

ENSINCK, M. M.; CARLON, M. S. One Size Does Not Fit All: The Past, Present and Future of Cystic Fibrosis Causal Therapies. **Cells**, v. 11, n. 12, p. 1868, 1 jan. 2022.

FILHO, L. R. C.; MACHADO, B. F. MANIPULAÇÃO GENÉTICA: APLICAÇÕES DAS TÉCNICAS DE TERAPIA GÊNICA. **FOCO: caderno de estudos e pesquisas**, n. 14, p. 61–76, 30 set. 2019.

GUPTA, A.; GUPTA, A.; BOYD, L. With newer tools for gene editing, is it time to revisit genetic therapy for cystic fibrosis? **Genes & Diseases**, jan. 2020.

HARRISON, P. T. CFTR RNA- and DNA-based therapies. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 65, p. 102247, ago. 2022.

MARSON1, 2. Custo da medicina de precisão em um centro de referência para o tratamento de fibrose cística. **www.jornaldepneumologia.com.br**, v. 46, n. 2, p. e20190308–e20190308, 2020.

MAULE, G.; AROSIO, D.; CERSETO, A. Gene Therapy for Cystic Fibrosis: Progress and Challenges of Genome Editing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 3903, 30 maio 2020.

O PAPEL DO CRISPR/Cas9 NO ESTUDO DA DOENÇA GENÉTICA: FIBROSE CÍSTICA | Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. **periodicorease.pro.br**, 2 jul. 2022.

PINTO, M. C. et al. Synergy in Cystic Fibrosis Therapies: Targeting SLC26A9. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 13064, 2 dez. 2021.

RIBEIRO, M. N. A. et al. Fibrose cística: histórico e principais meios para diagnóstico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 3, p. e11710313075, 8 mar. 2021.

ROSA, K. M. DA et al. Genetic and phenotypic traits of children and adolescents with cystic fibrosis in Southern Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 6, p. 498–504, dez. 2018.

SANTIAGO, S. S. et al. FIBROSE CÍSTICA: ASPECTOS CLÍNICOS. **DêCiência em Foco**, v. 5, n. 2, p. 80–95, 2021.

SILVA, A. C. R. E; JÚNIOR, J. B. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 3, p. 122–127, 3 dez. 2018.

UHL, F. E. et al. Therapeutic CFTR Correction Normalizes Systemic and Lung-Specific S1P Level Alterations Associated with Heart Failure. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 866, 1 jan. 2022.

YAN, Z.; MCCRAY JR, P. B.; ENGELHARDT, J. F. Advances in gene therapy for cystic fibrosis lung disease. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. R1, p. R88–R94, 23 jul. 2019.