TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA DIABETES MIELLITUS 2 – Uma revisão narrativa

GENE THERAPY IN THE TREATMENT OF TRYPE 2 DIABETES MELLITUS – A narrative review

1.Pietra Trevisan de Lemos

1.Victor Orvalho da Silveira

2. Orientadora: Ma. Patrícia Lius Melo Alves

Afiliação: 1. Acadêmicos do curso de Biomedicina da Universidade de Sorocaba

2. Professora assistente da Universidade de Sorocaba

Resumo: O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica de alta prevalência mundial, marcada pela resistência à insulina e disfunção progressiva das células β pancreáticas, o que reforça a importância de novas abordagens terapêuticas. O objetivo deste trabalho foi analisar o potencial da terapia gênica como estratégia inovadora para o tratamento do DM2. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada nas bases PubMed e SciELO, com filtro temporal dos últimos cinco anos, utilizando descritores relacionados à secreção de insulina, genes reguladores e terapia gênica. Foram selecionados artigos em acesso aberto que abordavam genes como PDX-1 e NLRP3, além de técnicas modernas de modificação genética, como CRISPR-Cas9 e o uso de ilhotas pancreáticas derivadas de células-tronco pluripotentes. Os resultados indicaram que a modulação de genes associados à secreção de insulina e à inflamação crônica de baixo grau apresenta potencial terapêutico promissor, mostrando melhora da sensibilidade insulínica e restauração parcial da função das células β em modelos experimentais. No entanto, desafios como segurança, eficácia a longo prazo e padronização dos protocolos ainda limitam sua aplicação clínica. Conclui-se que a terapia gênica representa um avanço significativo no contexto da medicina personalizada, configurando-se como uma alternativa promissora, embora ainda em fase experimental, para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2.

Palavras-chave: Terapia gênica; Células β pancreáticas; CRISPR-Cas9; Medicina personalizada.

Abstract: Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease with high global prevalence, characterized by insulin resistance and progressive dysfunction of pancreatic β-cells, which highlights the importance of new therapeutic approaches. The objective of this study was to analyze the potential of gene therapy as an innovative strategy for the treatment of T2DM. This is a narrative literature review conducted in the PubMed and SciELO databases, with a five-year temporal filter, using descriptors related to insulin secretion, regulatory genes, and gene therapy. Open-access articles addressing genes such as PDX-1 and NLRP3, as well as modern genetic modification techniques like CRISPR-Cas9 and pancreatic islets derived from pluripotent stem cells, were selected. The results indicated that the modulation of genes associated with insulin secretion and low-grade chronic inflammation shows promising therapeutic potential, demonstrating improved insulin sensitivity and partial restoration of β-cell function in experimental models. However, challenges related to safety, long-term efficacy, and protocol standardization still limit its clinical application. It is concluded that gene therapy represents a significant advance in the context of personalized medicine, standing out as a promising, though still experimental, alternative for the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.

Keywords: Gene therapy; Pancreatic β-cells; CRISPR-Cas9; Personalized medicine.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica caracterizada pela resistência à insulina e pela disfunção progressiva das células β pancreáticas, resultando em hiperglicemia persistente. Estima-se que cerca de 537 milhões de indivíduos sejam afetados mundialmente, configurando um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade (1).

Além do impacto clínico, o DM2 está associado a altas taxas de morbimortalidade decorrentes de complicações micro e macrovasculares, como nefropatia, retinopatia, neuropatia e doença cardiovascular, além de elevados

custos para os sistemas de saúde. Sendo assim, o tratamento convencional baseia-se na modificação dos hábitos de vida e no uso de terapias farmacológicas, como metformina, agonistas de GLP-1, inibidores de SGLT-2 e insulina exógena. (2)

Embora tais medidas sejam eficazes na redução da glicemia e prevenção de complicações, elas não modificam de forma definitiva os mecanismos fisiopatológicos da doença. Ademais, a adesão ao tratamento medicamentoso tende a declinar ao longo do tempo, comprometendo o controle metabólico adequado e favorecendo a progressão da doença (3).

Nesse contexto, conforme destacado por Silva (4), a terapia gênica apresenta-se como uma estratégia inovadora e promissora, ao possibilitar a modificação ou correção direta de genes envolvidos na fisiopatologia do DM2. Por meio da introdução de material genético funcional, essa abordagem busca restaurar a produção endógena de insulina, aumentar a sensibilidade das células-alvo e modular vias metabólicas e inflamatórias relacionadas à doença. O avanço de técnicas modernas de edição gênica, como o sistema CRISPR-Cas9, tem consolidado a terapia gênica como uma alternativa de grande interesse científico, abrindo novas perspectivas terapêuticas com potencial para impactar de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes (5).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é analisar, por meio de uma revisão narrativa da literatura, o papel da terapia gênica como potencial abordagem para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2. Serão explorados os mecanismos moleculares e genes envolvidos, como PDX-1 e NLRP3, além da função das células β pancreáticas e das principais vias de atuação no organismo. Especificamente, busca-se avaliar em que medida a modificação genética pode contribuir para a restauração da função das células β, para o aumento da sensibilidade à insulina e para a regulação do metabolismo da glicose, resultando em melhorias clínicas significativas. Adicionalmente, pretende-se discutir os avanços recentes na área, bem como os desafios ainda existentes, a fim de compreender o estágio atual de desenvolvimento da terapia gênica e seu potencial de aplicação como proposta terapêutica para o DM2.

2. DESENVOLVIMENTO

Para a elaboração desse estudo foi realizado uma revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos científicos foi realizada de forma não sistemática nas bases de dados PubMed e Scielo. Foram utilizados os descritores como “Diabetes Mellitus, type 2”, “Genetic Therapies” e “Efficacy”, nos últimos 5 anos. Foram excluídos os resultados que não condiziam com o tema, ou que não estavam disponíveis em acesso abertoPosteriormente, foi realizada uma nova busca utilizando descritores como “Insulin secretion”, “PDX1” e “Diabetes Mellitus type 2”; “NLRP3”, “Diabetes Mellitus type 2” e “Cardiovascular Diseases”; “Gene therapy”, “Beta cells regulators” e “Diabetes”, sob o mesmo filtro temporal. A seleção foi concluída após a leitura dos resumos dos artigos.

2.1 SOBRE A DOENÇA

A literatura analisada mostra que a diabetes mellitus tipo 2 é muito complexa, envolvendo fatores ambientais e genéticos, que mostram resistência do corpo à insulina, ou ausência de produção dela, além de falha na secreção de células beta, favorecendo o agravamento da doença. Sendo assim, faz com que esses fatores correspondam a 90% dos casos em todo o mundo (6). Ainda de acordo com o mesmo autor, em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, os sinais genéticos regulam principalmente o desenvolvimento e a função das células β, o que mostra, nesse contexto, que a doença vai além de fatores ambientais e comportamentais, tornando ainda mais complexo seu tratamento, ressaltando a necessidade da introdução da medicina personalizada nesse contexto. (6)

A longo prazo, a hiperglicemia pode levar a diversas complicações, como retinopatia, nefropatia, neuropatia, além de doenças cardiovasculares, como aterosclerose, infarto e acidente vascular cerebral. (7)

Entre os principais fatores de risco que impulsionam a epidemia global de diabetes tipo 2 incluem sobrepeso e obesidade, estilo de vida sedentário e aumento do consumo de dietas não saudáveis (8). Os autores acrescentam que a predisposição genética e fatores do desenvolvimento precoce também influenciam a suscetibilidade individual.

Além disso, apontam que muitos casos de DM2 poderiam ser prevenidos com mudanças no estilo de vida, como manutenção de peso corporal saudável, consumo de dieta equilibrada, prática regular de atividade física, cessação do

tabagismo e ingestão moderada de álcool. No manejo clínico, destacam que intervenções no estilo de vida, suporte social e adesão ao tratamento farmacológico, incluindo agentes orais e insulina quando indicados, são componentes centrais para controlar a glicemia e reduzir complicações (8). Nesse sentido, a Sociedade Brasileira de Diabetes (9), por conta das características do tratamento do diabetes que é complexo, crônico e exige participação da pessoa, a adesão ao tratamento é frequentemente pobre. Isso se dá porque frequentemente o profissional de saúde não fornece instruções específicas e claras, sendo muito comum o profissional dizer para o paciente que ele precisa fazer mais exercícios, sem especificar que tipo de exercício e em que frequência estes devem ser feitos, se devem ser acompanhados por profissionais específicos, entre outros aspectos.

Nesse sentido, visando promover maior qualidade de vida e assertividade no processo terapêutico, a terapia genética oferece uma abordagem personalizada para o tratamento do diabetes, ao fornecer um efeito direcionado e potencialmente duradouro (10).

2.2 SOBRE A TERAPIA GÊNICA

Neste cenário, o uso de terapia gênica no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se mostra com uma solução inovadora, visando corrigir os mecanismos moleculares que levam à resistência insulínica e à disfunção das células β pancreáticas, atuando na raiz do problema e corrigindo anomalias genéticas que estão na base das patologias (4).

Diferente do tratamento convencional, que controla apenas os sintomas por meio de medicamentos e mudanças no estilo de vida, a terapia gênica tem como objetivo atuar diretamente na causa da doença. Portanto, para doenças crônicas como diabetes mellitus, essa abordagem pode significar um grande avanço, uma vez que essas condições frequentemente envolvem fatores genéticos complexos que contribuem para a sua progressão e severidade (4). A ideia da terapia gênica é usar vetores virais ou não virais para introduzir, silenciar ou modificar genes envolvidos nesses processos.

Entre as principais abordagens em estudo, destacam-se (11 e 12)

1. Aumento da secreção de insulina – Inserção de genes que estimulam a função das células β pancreáticas ou a diferenciação de outras células em produtoras de insulina.
2. Redução da resistência insulínica – Modulação de genes relacionados à sinalização da insulina, como IRS-1, GLUT-4 e PPARγ, que influenciam diretamente a captação de glicose e o metabolismo energético.
3. Expressão de hormônios intestinais (incretinas) – Alguns estudos utilizam vetores para aumentar a produção de GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon), que estimula a secreção de insulina e protege as células β.
4. Proteção das células β – Técnicas que inserem genes com efeito antioxidante ou antiapoptótico, prevenindo a morte das células pancreáticas ao longo do tempo.

Em termos técnicos, tanto estratégias *in vivo* (inserção do vetor diretamente no organismo) quanto *ex vivo* (modificação genética de células fora do corpo e posterior reintrodução) vêm sendo estudadas. Os vetores mais utilizados são virais (adenovírus, lentivírus, AAV – vírus adeno-associados) devido à sua alta eficiência de entrega, embora vetores não virais também estejam em desenvolvimento para reduzir riscos de resposta imune.

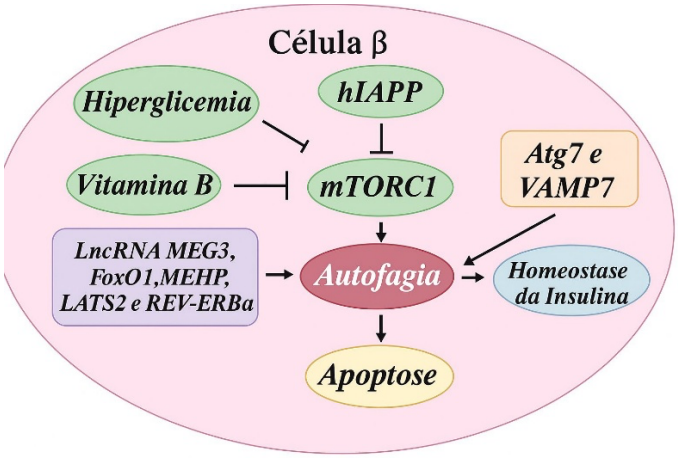
2.3 CÉLULAS β

As células beta pancreáticas, localizadas nas Ilhotas pancreáticas, ou Ilhotas de Langherans, desempenham um papel crucial na manutenção dos níveis plasmáticos de insulina e na regulação do metabolismo da glicose, conforme discutido por Ou et al. *(*13). Em condições normais, a atividade autofágica das células beta se mantém em níveis baixos, a fim de facilitar a reciclagem e reutilização de citoplasma, organelas e proteínas. Portanto, auxiliando na proliferação delas. No entanto, em situações adversas, como privação de nutrientes, hipóxia, estresse oxidativo, danos às organelas e estresse do retículo endoplasmático, o início da autofagia torna-se crucial para sua sobrevivência (13).

Nesse contexto, em pacientes com DM2, é observado aumento do número de autofagossomos no interior das células beta, como uma resposta de defesa às situações adversas citadas, fatores que em conjunto resultam em sobrecarga e falência das células β. Sendo assim, sua disfunção pode

interromper a produção e secreção normais de insulina, desencadeando o início e a progressão do diabetes, mesmo que a autofagia aumentada tenha um caráter protetor. Portanto, o impacto da autofagia pode levar a um processo de estresse celular contínuo, chegando à apoptose, como mostra ~~n~~a Ff~~i~~gura 1 (13).

Figura 1. Fluxograma ilustrativo exemplificando o processo de autofagia nas Células β pancreáticas, levando à apoptose celular. Hiperglicemia, vitamina B6 e hIAPP afetam a autofagia por meio de mTORC1. LncRNA MEG3, FOXO1, MEHP, LATS2 e REV-ERBα também regulam a autofagia. Além disso, Atg7 e VAMP7 influenciam a autofagia também. Esses fatores, em última análise, afetam a homeostase da insulina, bem como a apoptose nas células β pancreáticas. hIAPP: polipeptídeo amiloide de ilhotas humanas.



Fonte: Adaptado de Ou *et al.* (13)

Desse modo, visto que sua disfunção é um dos eventos mais críticos da DM2, So e Han (15) discutem que os tratamentos convencionais não conseguem preservar as células beta, levando ao agravamento da glicemia à medida que a função delas diminui progressivamente. Assim, mostram que preservá-las é fator crucial na doença.

Sob essa ótica, a reprogramação direta da linhagem de células adultas surgiu como uma abordagem alternativa para a regeneração de células beta, com isso, as células alfas têm sido consideradas uma fonte por vários motivos, incluindo a semelhança de desenvolvimento de ambas, o que pode facilitar a reprogramação celular. Por outro lado, existem genes que modulam o funcionamento das células beta, como é o caso da “pancreatic and duodenal homeobox 1” (PDX-1), que regula demais genes e vias moleculares importantes

para a sobrevivência e proliferação delas, como *Ins*, que codifica a insulina, *Slc2a2*, juntamente com outros fatores de transcrição. (15)

Além disso, estudos também discutem a eficácia das ilhotas pancreáticas derivadas de células-tronco pluripotentes humanas para tratar e compreender o Diabetes Mellitus tipo 2. A proposta central é que as células β pancreáticas, responsáveis pela secreção de insulina, sejam o alvo principal no tratamento da doença. A pesquisa se concentra em terapias celulares do tipo ex vivo, nas quais as células são manipuladas fora do organismo e posteriormente transplantadas, diferindo de abordagens clássicas de terapia gênica com vetores virais ou não virais. Os resultados apresentados mostraram que as células β derivadas de células-tronco pluripotentes humanas apresentaram capacidade de produzir e secretar insulina de forma responsiva à glicose, além de mostrar seu potencial de sobrevivência funcionalidade a longo prazo em modelos de animais diabéticos (15). Com isso, os efeitos positivos do uso dessas células incluem o restabelecimento do controle glicêmico, secreção de insulina eficiente e regulada, possibilidade de personalização terapêutica com células derivadas dos próprios pacientes e avanços na modelagem da doença para investigar mecanismos genéticos, epigenéticos e metabólicos.

Portanto, a combinação de terapia gênica com terapia celular tem potencial para enfrentar esses desafios. A entrega de genes ex vivo melhora a qualidade das ilhotas pré-transplante, preserva os enxertos de ilhotas pós-transplante e promove a regeneração de células beta de outros tipos de células, oferecendo fontes alternativas de células beta. (16)

2.4 Principais genes relacionados à Diabetes Mellitus tipo 2 encontrados na revisão.

Foi observado que a diabetes mellitus tipo 2 é uma doença multifatorial, envolvendo a interação de genes que modulam principalmente a secreção de insulina, como PDX-1 (16), além de genes indutores de inflamação crônica de baixo grau, como o NLRP3 (17). Desta forma, estes podem configurar como possíveis alvos para tratamento a partir da terapia gênica. Sendo assim, foram observados que tais conjuntos de genes apresentam associação com o desenvolvimento da doença, o que pode os colocar como alvos para utilização da medicina personalizada nesse contexto (10).

O gene PDX-1, abreviação do inglês para “pancreatic and duodenal homeobox 1”, tem como função regular a transcrição de outros genes das ilhotas, como o transportador de glicose 2 (GLUT2), secreção de insulina, além de ser crucial para a formação e desenvolvimento de células beta pancreáticas, que estão intimamente ligadas à produção de insulina. Portanto, o PDX-1 é necessário para a função normal das ilhotas pancreáticas em adultos, e uma diminuição moderada dele prejudica a detecção normal de glicose e a secreção de insulina (16).

Dessa maneira, se mostra intimamente relacionado com a possibilidade de posterior desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, em pacientes que possuam alteração nos níveis do gene em questão. Ademais, pode também ser um dos fatores envolvidos na disfunção de células beta na patogênese da doença, visto que a pesquisa conduzida por Gilbert e Liu (17) mostrou que, a partir da modificação das histonas do gene PDX-1, há, de fato, disfunção das células beta. Tais modificações são ocasionadas pelo LncRNA, tipo de RNA não codificante que regula expressão de genes, mas sem capacidade de codificar proteínas, por conta da capacidade do LncRNA MALAT1 induzir a disfunção das células β por meio da redução da acetilação da histona H3 do promotor PDX-1 e, posteriormente, inibindo a expressão de PDX-1, suprimindo assim a secreção de insulina, como informa Ding *et al.* (18)

Desta forma, segundo Liu, Lang e Shi (16), a diminuição gradual dos níveis de proteína PDX-1 com a idade pode explicar a queda da tolerância à glicose, visto que há expressão prejudicada de GLUT2 e insulina, o que pode ser uma causa do desenvolvimento de hiperglicemia que, por sua vez, pode progredir para diabetes. Sendo assim, conclui-se que a destruição específica da ilhota deste gene resulta em liberação de insulina prejudicada, intolerância à glicose, levando ao diabetes mellitus tipo 2.

Além da influência de genes que modulam a secreção de insulina na diabetes mellitus tipo 2, existe também o impacto da inflamação crônica de baixo grau, ligada ao gene NLRP3. Karamitsos *et al.* (19) descrevem que ele atua como um sensor intracelular para sinais de perigo e lesão tecidual, desencadeando respostas inflamatórias e contribuindo para a disfunção endotelial e patogênese do diabetes tipo 2. Evidências emergentes identificam a inflamação crônica de baixo grau como um dos principais contribuintes para o início e a progressão da

doença e suas complicações. Ainda, é observado que a hiperglicemia, estímulo potente para ativação de NLRP3, a resistência à insulina e o excesso de ácidos graxos promovem o estresse oxidativo e levam à inflamação vascular, visto que há liberação das citocinas pró-inflamatórias interleucinas (IL)-1β e IL-18, IL-6 e TNF, promovendo resistência à insulina. Nesse contexto, Góra *et al.* (20) destacam que, dentre os ácidos graxos, o ácido palmítico demonstrou promover a produção de EROS mitocondriais e a desestabilização lisossômica, ambas contribuindo para a ativação do NLRP3 e a resistência à insulina.

Com isso, a ativação do gene em questão está diretamente ligada ao desencadeamento de inflamação crônica de baixo grau, que a partir das citocinas liberadas, leva à inflamação dos tecidos e consequente resistência à insulina, principal característica da diabetes mellitus tipo 2.

2.5 Abordagens de terapia gênica relatadas nos estudos.

Com base na compreensão dos genes envolvidos na progressão da diabetes mellitus tipo 2, como PDX-1 e NLRP3, tornou-se possível o estudo e desenvolvimento de terapias gênicas, cujo objetivo é intervir nos mecanismos moleculares da doença. Sendo assim, tais métodos visam tratar células beta, melhorar a sensibilidade à insulina, modular a resposta inflamatória e o metabolismo lipídico, promovendo um efeito terapêutico efetivo, direto, e com maior duração (15).

Pesquisas recentes têm explorado o uso de ilhotas derivadas de células-tronco pluripotentes humanas (hPSCs) como uma abordagem terapêutica inovadora para o diabetes tipo 2. De acordo com o que é destacado por Salib, Cayabyab e Yoshihara (14), embora a terapia com insulina seja eficaz para controlar os níveis de glicose, ela não aborda as causas subjacentes da doença, como a disfunção das células β e a resistência à insulina, já mencionadas e explicadas ao longo deste trabalho. Nesse contexto, a utilização de hPSCs para gerar ilhotas humanas oferece uma alternativa promissora. Essas ilhotas podem ser implantadas para restaurar a função endócrina do pâncreas, proporcionando uma produção mais fisiológica de insulina e melhor controle glicêmico. O transplante de ilhotas representa uma promissora terapia de reposição de células beta. Nesse sentido, a hiperplasia de células alfa em ilhotas diabéticas pode servir como uma fonte abundante de células beta por meio da entrega

ectópica de reguladores de células beta importantes (15). Destaca-se a importância das células beta nesse contexto por conta de estudos que comprovaram que a disfunção das células beta está correlacionada com a desregulação do gene PDX-1, visto que foram encontrados diminuídos em paciente com diabetes mellitus tipo 2 (21).

Ademais, esse modelo permite a investigação dos mecanismos moleculares e genéticos envolvidos na patogênese do diabetes tipo 2, facilitando o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas. (14)

Com isso, estudos sobre o uso de CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) para manipular genes envolvidos na regulação da sensibilidade à insulina no diabetes, indicam que essa tecnologia pode revolucionar o tratamento dessa doença no futuro Ferreira (citado por Silva, 2024) (4). Nesse contexto, Costa (citado por Silva, 2024) (4) mostrou em seus estudos que, em ensaios pré-clínicos, a modificação de genes que regulam a captação de glicose nos tecidos periféricos apresentou resultados promissores, com uma melhora significativa na sensibilidade à insulina e redução dos níveis de glicose no sangue, oferecendo uma nova via terapêutica que pode reduzir a dependência de medicamentos hipoglicemiantes e melhorar significativamente o controle glicêmico.

Tratando-se do controle da resposta inflamatória originada pela ativação do gene NLRP3, que leva à progressão da diabetes mellitus tipo 2 por gerar também resistência à insulina, Ringling *et al.* (22) descobriram que a inibição ou deleção genética do NLRP3 confere proteção contra a resistência à insulina induzida pela dieta e a obesidade. Com isso, há grande potencial para modulação gênica do NLRP3 como estratégia terapêutica para diabetes mellitus tipo 2. Para tal, inclui o uso de RNA de interferência (siRNA, shRNA) ou vetores virais para silenciar o gene em questão, visando reduzir inflamação vascular e disfunções endoteliais associadas à progressão do diabetes tipo 2 Xu et al. (apud Karamitsos et al. 2025). (19)

Portanto, de acordo com Silva (2024) (4), citando Almeida (2021), mostra que a medicina personalizada tem o potencial de oferecer tratamentos mais eficazes e adaptados às necessidades individuais de cada paciente, especialmente em condições complexas como o diabetes.

2.6 Resultados sobre eficácia e segurança relatados e desafios a serem enfrentados

Avaliar a efetividade e segurança das terapias para diabetes mellitus tipo 2 propostas nos estudos revisados é essencial para descobrir o potencial delas para uso em paciente necessitados. Desta maneira, neste tópico serão apresentados resultados dos trabalhos citados cujo objetivo é determinar qual o estágio de desenvolvimento das intervenções terapêuticas, além dos obstáculos a serem ultrapassados para sua consolidação.

Os primeiros resultados sugerem que as terapias gênicas podem proporcionar uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas, além de reduzir a necessidade de tratamentos invasivos ou de longo prazo. Portanto, para o diabetes tipo 2, a modificação de genes voltados à melhora da sensibilidade à insulina, e captação de glicose nos tecidos periféricos, mostraram resultados promissores, além de oferecer uma nova via terapêutica que pode reduzir a dependência de medicamentos hipoglicemiantes e melhorar significativamente o controle glicêmico, como mostra COSTA (2023) (citado por Silva, 2024) (4). Nesse sentido, o uso de células-tronco pluripotentes humanas também tem mostrado resultados promissores, por conta de sua capacidade de produzir e secretar insulina, além de normalizar os níveis de glicose e manter seu funcionamento a longo prazo pós transplante. (15)

Com isso, o avanço do CRISPR abriu novos horizontes para a medicina, possibilitando intervenções genéticas precisas e eficazes que visam corrigir os defeitos genéticos subjacentes a essas doenças. Ferreira (2022) (citado por Silva, 2024) (4) conclui que em seus estudos que o uso de CRISPR para manipular genes envolvidos na regulação da glicose no diabetes indicam que essa tecnologia pode revolucionar o tratamento dessa doença no futuro. Nesse sentido, observa-se o grande potencial futuro para uso da técnica CRISPR, sendo explorada tanto para uso visando melhorar a sensibilidade à insulina, quanto diminuir os níveis de glicose no sangue. Entretanto, tem gerado debates a respeito da sua segurança a longo prazo, além da garantia para seu uso exclusivamente terapêutico, visto que existe a possibilidade de uso para melhorias de características físicas ou cognitivas. Ainda assim, há a possibilidade de falha da mesma, levando a edições indesejadas no genoma, o

que pode levar ao desenvolvimento de novas mutações patogênicas ou até mesmo ao surgimento de cânceres.

Demais estudos avaliados mostraram que a regulação do NLRP3 pela terapia gênica, incluindo o uso de RNA de interferência, apresentam enorme potencial para controlar a inflamação crônica de baixo grau. A diminuição do gene em questão leva à redução, também, de citocinas pró-inflamatórias liberadas por ele. Com isso, há resultados melhores no que se diz respeito à sensibilidade insulínica e metabolismo glicêmico. No entanto, estudos como o de Ringling *et al.* (22) indicaram que o silenciamento de NLRP3 não garante proteção total contra os processos subsequentes à sua ativação, sugerindo a necessidade de vias de compensação ou diferentes abordagens combinadas.

No que se trata de sua segurança, os estudos revisados não evidenciaram efeitos adversos graves, mas foi ressaltado a possibilidade de resposta imune do corpo contra a terapia, além de que a técnica pode vir a modificar genes indesejados, que podem levar a efeitos adversos ainda não observados.

Portanto, entende-se que há a necessidade de mais investigações para garantir a viabilidade da terapia gênica neste contexto. Por conta disso, Silva (2024) (4) explica que as agências reguladoras, como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) no Brasil, estão enfrentando o desafio de desenvolver diretrizes e protocolos claros para a aprovação de terapias gênicas. Embora algumas terapias já tenham sido aprovadas para uso clínico, como no caso de certas doenças raras, a aplicação dessas terapias no tratamento de doenças crônicas ainda requer uma supervisão cuidadosa para garantir que os tratamentos sejam seguros e eficazes a longo prazo.

3. CONCLUSÃO

A terapia gênica apresenta-se como uma alternativa inovadora no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2, ao propor uma intervenção direta sobre os mecanismos genéticos e moleculares que participam da fisiopatologia da doença. Diferentemente das terapias convencionais, que buscam apenas o controle dos sintomas, essa abordagem visa corrigir alterações fundamentais envolvidas na secreção de insulina e na inflamação crônica de baixo grau.

Nesse sentido, estudos recentes destacam o papel de genes como PDX-1 e NLRP3, cuja modulação tem mostrado resultados promissores em modelos

experimentais. Esses achados reforçam o potencial da terapia gênica em restaurar a função das células β pancreáticas e melhorar a sensibilidade à insulina, aspectos centrais no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2.

Apesar dos avanços alcançados, conclui-se que a aplicação clínica dessa técnica ainda enfrenta desafios importantes, como a segurança dos vetores utilizados e do paciente, os custos elevados e a falta de padronização nos protocolos, entre outros aspectos. Tais obstáculos indicam que, mesmo sendo inovadora, a terapia gênica ainda se encontra em fase de consolidação e estudo, dependendo de mais pesquisas para comprovar sua eficácia e segurança em humanos.

Diante do cenário atual, pode-se afirmar que a terapia gênica representa um passo significativo da medicina personalizada. Com isso, à medida que novas tecnologias de edição genética, como o CRISPR-Cas9, se aprimoram e novos estudos apresentam resultados satisfatórios, cresce também a perspectiva de que, em breve, essa abordagem possa se tornar uma opção terapêutica real e eficaz no combate à diabetes tipo 2.

REFERÊNCIAS

1.I INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. What is diabetes? In: *About diabetes*. Disponível em: https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/. Acesso em: 20 març. 2025.

2.Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and Treatment of Type 2 Diabetes in Adults: A Review. *JAMA. 2025 Jun 23*. DOI: 10.1001/jama.2025.5956. Online ahead of print.

3. Silva-Saraiva EM, Coelho JLG, Dos Santos Figueiredo FW, Peres do Souto R. Medication non-adherence in patients with type 2 diabetes mellitus with full access to medicines. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Aug 13;19(2):1105-13. DOI: 10.1007/s40200-020-00612-2.

4.Silva EJC. Uso de terapias gênicas para o tratamento de doenças crônicas: perspectivas futuras e aplicações emergentes. *IOSR J Nurs Health Sci.* 2024 Sep-Oct;13(5, Ser. 2):17-23. doi:10.9790/1959-1305021723.

5. Feng, Qiang; Li, Qirong; Zhou, Hengzong; Wang, Zhan; Lin, Chao; Jiang, Ziping; Liu, Tianjia; Wang, Dongxu. CRISPR technology in human diseases. MedComm, v. 5, n. 8, e672, 2024. DOI: 10.1002/mco2.672

6. Ruze R, Sun L, Li D, Yang F, Zhang G, Gao H, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 21; 14:1161521. doi:10.3389/fendo.2023.1161521. PMID:37152942.

7. BRUTSAERT, Erika F. *Complicações do diabetes mellitus*. In: BRAUNSTEIN, Glenn D. (revisor). Manual MSD – Versão para Profissionais de Saúde. Revisado: out. 2023; modificado: mai. 2025. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/distúrbios-endócrinos-e-metabólicos/diabetes-mellitus-e-distúrbios-do-metabolismo-de-carboidratos/complicações-do-diabetes-mellitus.

8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. doi:10.1038/nrendo.2017.151

9. Sociedade Brasileira de Diabetes. Aspectos psicológicos e adesão ao tratamento de Diabetes Mellitus [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: https://diabetes.org.br/aspectos-psicologicos-e-adesao-ao-tratamento-de-diabetes-mellitus/

10. Shi Y, Liu Z, He Y, Xie Z, Yu L. Gene therapy targeting key beta cell regulators as a potential intervention for diabetes. *Med Res Rev. 2024 Jun 5*. doi: 10.1038/s44321-024-00089-z. Epub ahead of print. Disponível em: https://www.embopress.org/doi/10.1038/s44321-024-00089-z

11. Voltarelli JC, Couri CEB, Rodrigues MC, Moraes DA, Stracieri ABPL, Pieroni F, et al. Terapia celular no diabetes mellitus / Cell therapy in diabetes mellitus*. Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009 May;31(suppl 1). doi:10.1590/S1516-84842009005000036.

12. ACERVOMAIS. Acervo Saúde. Disponível em: https://acervomais.com.br/index.php/saude/issue/view/336.

13. Ou Y, Zhao Y-L, Su H. Pancreatic β-Cells, Diabetes and Autophagy*. Endocr Res.* 2025 Feb;50(1):12–27. DOI:10.1080/07435800.2024.2413064.

14. Salib A, Cayabyab F, Yoshihara E. Stem cell-derived islets for type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022 May 4;23(9):5099. doi:10.3390/ijms23095099.

15. So WY, Han W. Gene therapy targeting key beta cell regulators as a potential intervention for diabetes. *EMBO Mol Med.* 2024 Jul;16(7):1490–4. DOI:10.1038/s44321-024-00089-z

16. Liu Y, Zhou DZ, Zhang D, Chen Z, Zhao T, Zhang Z, et al. Epigenetic regulation of PDX-1 in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2021;14:5025–35. doi:10.2147/DMSO.S348947.

17. Gilbert ER, Liu D. Epigenetics: the missing link to understanding β-cell dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Epigenetics*. 2012;7(9):841–52. doi:10.4161/epi.21238.

18. Ding H, Wang F, Shi X, Ma H, Du Y, Hou L, Xing N. LncRNA MALAT1 induces the dysfunction of β cells via reducing the histone acetylation of the PDX-1 promoter in type 1 diabetes. *Exp Mol Pathol*. 2020 Jun;114:104432. doi:10.1016/j.yexmp.2020.104432. PMID:32243891.

19. Karamitsos K, Oikonomou E, Theofilis P, Ikonomidis I, Kassi E, Lambadiari V, Gialafos E, Tsatsaragkou A, Mystakidi V-C, Zisimos K, et al. The Role of

NLRP3 Inflammasome in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Macrovascular Complications. *J Clin Med.* 2025;14(13):4606. doi:10.3390/jcm14134606.

20. Góra IM, Ciechanowska A, Ladyzyński P. NLRP3 inflammasome at the interface of inflammation, endothelial dysfunction, and type 2 diabetes. *Cells*. 2021 Feb 3;10(2):314. doi:10.3390/cells10020314.

21. Zhang H, Yuan L, Huang Y, Yu L, Lin L, Xiong K, et al. Paired box 6 gene delivery preserves beta cells and improves glucose homeostasis in diabetic mice. *EMBO Mol Med*. 2023;15(11):e17113. doi:10.15252/emmm.202317928

22. Ringling RE, Gastecki ML, Woodford ML, Lum-Naihe KJ, Grant RW, Pulakat L, Vieira-Potter VJ, Padilla J. Loss of Nlrp3 does not protect mice from western diet-induced adipose tissue inflammation and glucose intolerance. *PLoS One*. 2016;11(9):e0161939. doi:10.1371/journal.pone.0161939.