



# RUMO ÀS PROFUNDEZAS DO DNA:

Terapias gênicas e outras alternativas experimentais  
representam esperança para doenças raras

# INTO THE DEPTHS OF DNA:

Gene therapies and other experimental alternatives  
represent hope for rare diseases

Por/By: Guilherme Profeta

*O texto a seguir é uma publicação da revista bilíngue Uniso Ciência, da  
Universidade de Sorocaba, para fins de divulgação científica.*

*The following story is part of the bilingual magazine Science @ Uniso,  
published by the University of Sorocaba, for the purpose  
of scientific outreach.*

*Acesse aqui a edição completa/  
Follow the link to access  
the full magazine:*





Quando a sorocabana Amanda Nabuco Rainha, na época com 27 anos, descobriu que estava grávida do pequeno Rafael, ela já sabia mais ou menos o que esperar. Sua primeira filha já tinha cinco anos, de modo que ela não era mais uma mãe de primeira viagem. “A gravidez do Rafael foi planejada”, ela conta. “Eu estava tomando ácido fólico e todos os meus exames de rotina estavam normais. O resultado positivo para o teste de gravidez veio em junho de 2018 e nós logo iniciamos o pré-natal. No começo, não houve qualquer intercorrência; os exames estavam normais, sem alterações morfológicas nos dois primeiros trimestres, ele estava dentro da curva de crescimento e peso, e eu sentia que ele se movimentava normalmente. Foi uma gravidez tranquila, até certo ponto. Eu só comecei a achar que havia algo estranho porque, conforme a gravidez avançava, em vez de ele se mexer mais, como seria esperado, ele se movimentava cada vez menos.” Chegou então um momento, por volta das 27 semanas de gestação, em que ela deixou de sentir qualquer movimento. As coisas não pareciam certas.

“A consulta médica pela qual passamos naquela ocasião foi a primeira vez em que um médico sugeriu a palavra ‘atrofia’, ao constatar que os pezinhos do Rafa estavam tortos. Mas ninguém precisou dizer nada; só pela expressão do médico eu já soube que havia alguma coisa muito errada. E, então, eu passei a odiar a hora de dormir, porque era quando eu me deitava e colocava as mãos sobre a barriga, esperando um chutinho ou qualquer sinal de que ele estava bem, mas esse sinal nunca vinha.” A angústia perdurou até 32 semanas de gestação, quando o obstetra que atendia a família constatou uma diminuição no nível de líquido amniótico de Rainha. Em 20 de janeiro de 2019, ela teve de ser submetida a uma cesárea de emergência. “Eu só rezava para que ele chorasse, para que eu soubesse que ele estava bem. Mas, quando ele nasceu, foi um silêncio total. Não houve nenhum choro, absolutamente nada.”

When Mrs. Amanda Nabuco Rainha, from the city of Sorocaba—the same city where Uniso is located—, found out that she was pregnant with little Rafael, she already knew more or less what to expect. She was 27 back then, and her first daughter was already five years old, so she was no longer a first-time mother. “Getting pregnant with Rafael was planned,” she says. “I was taking folic acid, and all of my routine medical exams were normal. The positive result for the pregnancy test came in June 2018, and we soon started prenatal care. In the beginning, there were no complications; exams were all normal, there were no morphological changes in the first two quarters, he was within growth and weight charts, and I felt that he moved normally. It was a peaceful pregnancy, to a certain extent. I started to realize there was something strange because, as the pregnancy progressed, instead of feeling him moving more, as one would expect, he moved less and less instead.” And then, after 27 weeks, she stopped feeling any movement at all. Things did not seem right.

“The medical appointment we had on that occasion was the first time that the word ‘atrophy’ came out from a doctor, after he noticed that Rafael’s feet were crooked. No one had to say anything; just by looking at the doctor’s expression I knew there was something very wrong. And then I started to hate bedtime, because that was when I would lay down and place my hands on my stomach, waiting for a kick or any sign that my son was fine, but that sign never came.” The torment lasted until 32 weeks of pregnancy, when the family’s obstetrician noticed a decrease in her level of amniotic fluid. On January 20, 2019, she had to go through an emergency C-section. “I just prayed that he would cry, so I would know that he was okay. But when he was born, there was nothing but total silence. There was no crying, nothing at all.”



Rafael Rainha, 1 ano e 11 meses, é possivelmente o único paciente vivo com SMABF2  
Being 1 year and 11 months old, Rafael Rainha is possibly the only living patient with SMABF2

Rafael chegou ao mundo pesando 1,7 kg e medindo 40 cm. Magro, com os ossinhos diminutos à mostra e os dois braços fraturados, ele foi direcionado imediatamente à Unidade de Tratamento Intensivo, sem muitas perspectivas além das primeiras 48 horas. Seus rins não funcionavam adequadamente e a médica desconfiava que ele pudesse ter a chamada síndrome dos ossos de vidro. Mas a situação melhorou nos dez dias que se seguiram, ao menos por um tempo, até que ele teve um derrame pleural por quilotórax — como é chamado

Rafael came into this world weighing 1.7 kg (around 3.7 pounds) and measuring 40 cm. Thin, with his tiny bones exposed, and with two fractured arms, he was immediately sent to the Intensive Care Unit, without much perspective beyond the first 48 hours. His kidneys were not functioning properly, and the doctor suspected that he had the so-called glass bone syndrome. The situation did improve throughout the ten days that



o acúmulo de líquido entre as membranas que envolvem o pulmão, que causa compressão e, no fim das contas, insuficiência respiratória. “Ao todo, foram 50 dias com dreno na pleura direita e, desses 50 dias, dez com dreno bilateral, nas duas pleuras. Nesse período, foram cinco antibióticos, sete transfusões de sangue e uma parada cardíaca. Foram dias intermináveis e angustiantes, dias em que pediam para que eu me preparasse para o pior, dias em que deixavam meu marido entrar na UTI fora do horário de visita somente para que ele pudesse se despedir...”

### DIAGNÓSTICO

Foi durante esse período que Rafael passou na UTI, que perdeu por quatro meses sem qualquer previsão de alta, que os médicos investigaram arduamente o que poderia estar causando a sua condição clínica — além dos membros entortados (o que se chama de artrogripose) e das fraturas, Rafael também apresentava degeneração neuromotora, diminuição considerável no tônus muscular (hipotonia), encurtamento no pescoço, afilamento das costelas, ausência de testículos no saco escrotal (criptorquidia), além de outros sintomas.

O processo de diagnóstico incluiu o sequenciamento do **DNA** de Rafael, um exame razoavelmente demorado e geralmente dispendioso, em que os médicos procuram por mutações genéticas conhecidas que possam estar relacionadas aos sintomas apresentados. Finalmente, depois de mais 50 dias, veio uma resposta: o que Rafael tinha era atrofia muscular espinhal com fraturas congênitas tipo 2 (SMABF2, na sigla em inglês), uma doença extremamente rara causada por mutações num determinado gene (o *ASCCI*).

O fato é que somente um indivíduo a cada 14 mil carrega essas mutações específicas. Para que alguém desenvolva a doença, ambos os pais devem carregar essa mesma mutação, o que é bastante improvável de acontecer quando não há consanguinidade, ou seja, quando os pais não pertencem à mesma linhagem familiar. Mesmo

followed, but just for a while, until he had chylous pleural effusions—when fluid starts accumulating between the membranes that surround the lungs, which causes compression and, ultimately, respiratory failure. “Altogether, he spent 50 days with a tube draining his right pleura, and, out of those 50 days, he spent ten with bilateral drains. During that period, he took five antibiotics, had seven blood transfusions, and also a cardiac arrest. Those were endless and distressing days, days when they asked me to get ready for the worst, days when they let my husband enter the ICU just so he could say goodbye...”

### DIAGNOSIS

It was during this period that Rafael spent in the ICU, which lasted for four months without any perspective of being discharged from the hospital, that the doctors investigated profoundly what could be causing his clinical condition—in addition to the crooked limbs (what is called arthrogryposis) and the fractures, Rafael also presented neuromotor degeneration, a considerable decrease in muscle tone (hypotonia), neck shortening, tapered ribs, absence of testicles in the scrotum (cryptorchidism), in addition to other symptoms.

The diagnostic process included the sequencing of Rafael’s **DNA**, a test which usually takes some time and can be quite costly, which allows doctors to look for known genetic mutations that may be related to the symptoms presented by the patient. Finally, after another 50 days, there was an answer: what Rafael had was spinal muscular atrophy with congenital bone fractures type 2 (SMABF2), an extremely rare disease caused by mutations in a specific gene (*ASCCI*).

The fact is that for every 14,000 individuals only one carries these specific mutations. In order for someone to develop the disease, both parents

quando ambos os genitores carregam a mesma mutação no mesmo gene, o risco de gerar um bebê que herde essa mutação de ambos os lados é de apenas 25%. Mas foi exatamente o que aconteceu com Rafael. “Dentre todas as probabilidades, ele foi a mais rara”, nas palavras de sua mãe. Ele foi o primeiro caso da América Latina e, pelo que mostra a literatura médica, um dos dez primeiros casos descobertos em todo o mundo. Com 1 ano e 11 meses de vida, ele é hoje o único paciente vivo com SMABF2 de que se tem notícia em todo o planeta.

must carry the very same mutation, which is unlikely to happen when the parents do not belong to the same family bloodline. And even when both parents carry the same mutation in the same gene, the risk of having a baby that inherits this mutation from both sides is only 25%. But that was exactly what happened to Rafael. “Among all the odds, he was the rarest one,” as his mother says. Actually, he was the first case in Latin America, and one of the first ten cases discovered in the world, as far as the medical literature shows. Being 1 year and 11

### PARA SABER MAIS: DNA, GENES E MUTAÇÕES

As moléculas de DNA, compostas pelos chamados ácidos nucleicos, contêm todas as informações necessárias para replicar um determinado ser vivo. O DNA faz isso organizando a maneira como os ribossomos combinarão os 20 aminoácidos existentes em milhares de tipos diferentes de proteínas, as quais cumprem diversas funções nos organismos vivos, desde as estruturais (formando células e tecidos) até as enzimáticas e hormonais. Genes são os nomes dados aos trechos específicos do DNA que contêm as “receitas” para produzir determinada proteína. É por isso que uma mutação num determinado gene pode levar a malformações ou ao funcionamento inadequado de certas funções do corpo humano. Mutações acontecem o tempo todo e nem todas são negativas — na verdade, muitas delas podem ser imperceptíveis. Eventualmente, no entanto, podem ocorrer mutações em genes específicos (como o *ASCCI*), que levam a consequências negativas, como as doenças de origem genética.

### TO KNOW BETTER: DNA, GENES AND MUTATIONS

DNA molecules, composed of nucleic acids, contain all the required information to replicate any given living being. DNA does that by organizing the way ribosomes will combine the 20 existing amino acids into thousands of different types of proteins, which fulfill different functions in living organisms, from structural functions (forming cells and tissues) to enzymatic and hormonal functions. Gene is the name given to a specific stretch of DNA which contains the “recipe” for producing a particular protein. That is why a mutation in a given gene can lead to malformations or the improper functioning of certain functions of the human body. Mutations happen all the time and not all of them are negative—in fact, many may go totally unnoticed. However, eventual mutations in specific genes (such as the *ASCCI*) can occur, leading to negative consequences such as diseases of genetic origin.

Segundo o professor doutor Charles Marques Lourenço, professor titular de Genética Médica na Faculdade de Medicina do Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, as primeiras descrições da SMABF2 datam de março de 2016 — como parte de **UM ARTIGO** publicado no periódico estadunidense *The American Journal of Human Genetics*, por uma equipe de pesquisadores da Alemanha e do Japão. Até o momento, existem cinco possibilidades diferentes de mutações registradas no gene *ASCC1*, todas causadoras da SMABF2. No caso da mutação específica de Rafael, somente três outros pacientes já foram

Confira o artigo disponível no periódico *The American Journal of Human Genetics*:

Follow the link to access the original source of the paper:

months old, he is now the only living patient with SMABF2 around the globe.

According to doctor Charles Marques Lourenço, professor of Medical Genetics at *Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto*, a higher education institution located in the northeast portion of the state of São Paulo, the first descriptions of SMABF2 date from March 2016— as part of **A PAPER** published in *The American Journal of Human Genetics*, by a German-Japanese team of researchers. To date, when it comes to the



identificados no mundo, na Tunísia, na Turquia e em Portugal. Como ambos os pais de Rafael têm descendência portuguesa, o pesquisador acredita que essa pode ser uma mutação que, ao longo do tempo, tornou-se ligeiramente mais comum nesse grupo de pessoas (o chamado efeito fundador). No momento, Lourenço e uma equipe de estudantes brasileiros estão trabalhando na descrição do caso de Rafael, ainda não publicada até o fechamento desta edição.

“Todos os casos já descritos de SMABF2 foram registrados somente nos últimos anos, porque essa é uma doença que só foi descoberta por meio dos avanços da medicina genômica, quando se começou a sequenciar o DNA de pacientes que não tinham diagnósticos definitivos. Nós sabemos que a principal forma de atrofia muscular espinhal (a chamada AME) é causada pela mutação do gene *SMN1*, que inclui um tipo específico (o tipo zero) em que as crianças já nascem com as contraturas e, no caso do Rafael, essa seria a primeira hipótese,

*ASCC1* gene, there are five known possibilities of mutations, all of which cause SMABF2. In the case of Rafael’s specific mutation, only three other cases were identified worldwide, in Tunisia, Turkey, and Portugal. Considering both of Rafael’s parents are of Portuguese descent, the researcher believes that this may be a mutation that has become slightly more common in this group of people over time (what is known as founder effect). At the moment, Lourenço and a team of Brazilian students are working on the description of Rafael’s case, which has not yet been published.

“Cases of SMABF2 started being documented very recently, because this is a disease that was discovered only due to the advances in genomic medicine, when the DNA of patients who did not have definitive diagnoses began to be sequenced. We know that the main form of spinal muscular atrophy (SMA) is caused by mutations of the

uma vez que a AME é mais frequente. Mas, com o sequenciamento, nós descobrimos que a situação dele era diferente, ainda mais rara. O que acontece é que, com o avanço da medicina genômica, esses casos cujas causas eram até então desconhecidas passam a ser conhecidas”, diz Lourenço.

### TERAPIAS GÊNICAS

Não há, por enquanto, uma cura para a doença de Rafael. O que existem são algumas possibilidades meramente hipotéticas, que, apesar de ainda não serem realidade para a SMABF2 especificamente, podem representar esperança para casos raros como o dele. Por meio das chamadas terapias gênicas, já é possível introduzir genes saudáveis, sem mutações anômalas, em células de pacientes vivos, de modo a “ensinar” os seus ribossomos a produzir as proteínas corretas e curar algumas doenças.

“As terapias gênicas começaram a ser experimentadas há algum tempo, mas haviam sido deixadas de lado devido à quantidade de complicações”, conta a professora doutora Renata de Lima, do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (Uniso). “Nesse tipo de terapia, é necessário ‘acertar o alvo’, ou seja, não há espaço para erros. Mais recentemente, com os avanços nessa área, surgiram novos estudos, com grande potencial terapêutico. Hoje, as terapias podem ser realizadas de diferentes formas, corrigindo diretamente o mecanismo patogênico, ou controlando os sintomas. Antes, as principais doenças cogitadas para utilização de terapias gênicas eram as doenças sanguíneas, como a hemofilia, porém, nos últimos anos, novas pesquisas possibilitaram a aplicação dessa tecnologia em diferentes distúrbios, como as doenças neurodegenerativas, por exemplo.”

Um dos exemplos mais recentes é um medicamento chamado Zolgensma®, desenvolvido pelo grupo farmacêutico Novartis

*SMN1* gene, and that there is a specific type of this disease that causes children to be born with contractures. That would be the first hypothesis in Rafael’s case, since SMA is considerably more frequent. But after the sequencing, we discovered that his situation was different, even rarer. With all the advancements in genomic medicine, cases like his, which otherwise would remain unsolved, come to light,” Lourenço says.

### GENE THERAPIES

For now, there is no cure for Rafael’s disease. There are, however, possibilities that are purely hypothetical, that are not yet a reality for SMABF2 specifically, but could represent hope for rare cases like his. Through gene therapies, it is already possible to introduce healthy genes, without any anomalous mutation, into patients’ living cells, in order to “teach” their ribosomes how to properly produce the proteins they are missing. That could represent the cure of some diseases.

“Experiments with gene therapies started some time ago, but there were too many complications, so they did not go much further”, mentions professor Renata de Lima, from Uniso’s graduate program in Pharmaceutical Sciences. “In this kind of therapy, one must hit the bull’s-eye, so to speak. There is absolutely no room for errors. More recently though, as this field of knowledge advanced, new studies came out, demonstrating great therapeutic potential. Nowadays, therapies can be performed in different ways, correcting the pathogenic mechanism itself, or controlling the symptoms. In the old days, the main diseases considered for the use of gene therapies were blood diseases, such as hemophilia, however, in recent years, new studies have enabled the use of this technology to treat different disorders, such as neurodegenerative diseases, for example.”

e recentemente registrado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que é voltado ao tratamento da AME. No caso do Zolgensma, o gene *SMNI* (cuja mutação causa a AME) é repostado por meio de um vetor viral, ou seja, um carreador que facilita que o gene saudável chegue ao núcleo das células vivas, onde está o DNA. A partir daí, o organismo do paciente se torna capaz de produzir a proteína que faltava em seu corpo até então. Por ora, o maior obstáculo para a grande maioria dos pacientes acometidos pela AME é o custo do tratamento — o medicamento vem sendo tratado como “o mais caro do mundo” pela mídia brasileira, devido ao seu preço no mercado internacional, que é superior a US\$2 milhões (o equivalente a mais de R\$10 milhões). Por meio de sua assessoria de imprensa, o grupo Novartis declara que o registro do medicamento junto à Anvisa é o primeiro passo para a comercialização da terapia no Brasil, mas que, para que o preço final possa ser definido, resta ainda uma aprovação junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Ainda assim, no caso da SMABF2, que é a doença de Rafael, a aplicação do Zolgensma não teria qualquer resultado, já que o gene causador é diferente. E, por se tratar de uma condição bastante rara — até mais rara do que a própria AME —, é pouco provável que uma alternativa desenvolvida por grandes laboratórios surja tão cedo. Qual é, então, a esperança?

Lourenço aposta no que se chama de medicina de precisão: em alguns casos o sequenciamento genético do paciente torna possível até mesmo desenvolver terapias exclusivas, customizadas especificamente para um único indivíduo. É o caso de uma garotinha dos EUA chamada Mila Virginia Makovec, diagnosticada em 2016 com a doença de Batten, uma condição genética bastante rara e fatal, que até então não tinha qualquer perspectiva

One of the most recent examples is a drug called Zolgensma®, developed by the pharmaceutical group Novartis and recently registered by the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa, in the Portuguese acronym), which aims at curing the SMA. When it comes to Zolgensma, the mutant *SMNI* gene (which causes SMA) is replaced by a healthy one with the support of a viral vector, that is, a carrier that facilitates the healthy gene to reach the nuclei of living cells, where the DNA is located. Therefore, the patient’s body becomes able to produce the protein that was missing until then. For now, the major obstacle for the vast majority of patients affected by SMA is the cost of treatment—Brazilian media has been referring to the medication as “the most expensive drug in the world”, due to its price in the international market, higher than US\$ 2 million (equivalent to more than R\$ 10 million). Through its press office, Novartis states that the registration of the drug is the first step towards its commercialization in the Brazilian market, but that the final price remains undefined until there is an approval by the Brazilian Drug Market Regulation Chamber (CMED, in the Portuguese acronym).

Nevertheless, in regard to SMABF2, which is Rafael’s disease, Zolgensma would have no result at all, since the diseases are caused by mutations in different genes. Besides that, considering it is a very rare condition—even rarer than SMA itself—, it is unlikely that an alternative of treatment will be developed by large pharmaceutical companies anytime soon. Then, is there any hope at all?

Lourenço bets on something that has been called precision medicine: in some cases, the genetic sequencing of a patient makes it possible to develop exclusive therapies, customized specifically for a single individual. It is the case of a little girl from the USA named Mila Virginia

de tratamento. Foi o sequenciamento genético de Mila que possibilitou que uma equipe médica do Boston Children’s Hospital (o Hospital da Criança de Boston) desenvolvesse em tempo recorde um medicamento específico para o caso dela, que recebeu o nome de Milasen.

Lourenço acredita que, no caso de Rafael, na ausência de um tratamento universal para a sua doença, uma saída poderia ser algo semelhante ao que ocorreu com Mila: “A princípio, e hipoteticamente, uma terapia gênica poderia funcionar para a SMABF2, mesmo após o nascimento do paciente, recuperando os

## Medicina de precisão possibilita criação de tratamentos exclusivos, customizados individualmente

seus neurônios neuromotores comprometidos. Logicamente, isso não corrigiria as contraturas e nem as fraturas que já aconteceram, mas tudo isso é decorrente das alterações nos nervos e essas são questões que podem ser tratadas com correção ortopédica. Tudo isso é secundário em relação ao quadro neuromotor, que poderia ser tratado com a reposição genética, se ela estivesse disponível.”

Mas há quem pense que essa é uma perspectiva otimista demais. É o caso do professor Markus

Makovec, diagnosed in 2016 with Batten’s disease, a very rare and fatal genetic condition, which until then had no perspective of treatment. It was Mila’s genetic sequencing that enabled a medical team at Boston Children’s Hospital to develop in no time a specific drug for her case, which was named Milasen.

Lourenço believes that, in the absence of a universal treatment for Rafael’s disease, an alternative could be something similar to what happened to Mila: “Hypothetically, a gene therapy could work for SMABF2, even after the patient’s birth, possibly recovering his compromised

## Precision medicine enables the development of exclusive therapies, customized individually

neuromotor neurons. Of course this would not fix the contractures or the fractures that have happened before, but these conditions are due to disturbances in the nerves, and these are issues that can be treated with orthopedic correction. All these issues are secondary to the neuromotor condition, which could be treated with genetic replacement, if it were available.”

But some might say this perspective is way too optimistic. This is the case of professor





Foto/Photo: arquivo pessoal/personal archive

"Apesar de tudo, vivemos felizes", diz a mãe de Rafael, Amanda Rainha  
"Despite everything, we carry on living happily," says Rafael's mother, Amanda Rainha

Schuelke, do Charité Universitätsmedizin Berlin, o hospital universitário que atende tanto a Universidade Humboldt quanto a Universidade Livre de Berlim, e um dos principais autores do artigo publicado no *The American Journal of Human Genetics*, que descreveu a SMABF2 pela primeira vez. "Sabemos, por exemplo, que os pacientes acometidos pela AME que tomam Zolgensma só se beneficiam com a restauração da função comprometida pelo gene se o medicamento for aplicado antes dos neurônios motores terem morrido", ele diz. "Já no caso da SMABF2, o gene *ASCC1* pode ter diferentes locais de ação (além do sistema motor) e, ainda que alguns possam ser

Markus Schuelke, a researcher at the Charité Universitätsmedizin Berlin, a university hospital that serves both Humboldt University and the Free University of Berlin, and one of the main authors of that same paper published in *The American Journal of Human Genetics*, which firstly described SMABF2. "We know, for example, that patients with SMA who take Zolgensma only benefit from the restoration of the compromised gene function if the drug is taken before the motor neurons have died," he says. "Regarding SMABF2, the *ASCC1* gene might have different sites of action (in addition to the motor system) and, even though some may be 'repairable,' others

'reparáveis', outros podem ser dependentes do desenvolvimento, o que significa que os efeitos não podem ser revertidos. Assim, na melhor das hipóteses, uma terapia gênica somente desaceleraria a progressão da doença."

### PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS

Neste momento, os fibroblastos — como são chamadas as células que formam o tecido conjuntivo — de Rafael estão sendo cultivadas num laboratório na Alemanha, sob os cuidados de Schuelke. Essas células cutâneas estão sendo convertidas em células-tronco pluripotentes induzidas (conhecidas como iPSCs, da sigla em inglês), as quais podem ser transformadas em laboratório em células musculares e nervosas (chamadas de organóides). "Essas células serão utilizadas para estudar o desenvolvimento de tecidos musculares e nervosos, tanto normais quanto doentes. Ao fazer isso, os pesquisadores podem aprender mais sobre os mecanismos celulares e moleculares que causam a doença. Além disso, os organóides podem ser usados em triagens de drogas, de modo a encontrar medicamentos já aprovados para outras doenças que possam ter efeitos benéficos", explica o pesquisador.

Vale ressaltar que essa tecnologia já foi utilizada com sucesso pela mesma equipe, para encontrar um medicamento já existente (no caso, usado originalmente para tratar impotência sexual) que pudesse ser usado, também, para tratar a síndrome de Leigh — outra doença genética que afeta o sistema nervoso central. Atualmente, os efeitos da droga estão sendo estudados.

"No caso do Rafael, primeiro temos de estudar os seus organóides para entender o efeito do gene *ASCC1* no desenvolvimento e na manutenção do sistema neuromuscular. É o que estamos fazendo.

may be developmental-dependent, which means that the effects cannot be rewound. Therefore, a gene therapy would at best slow the progression of the disease."

### PERSPECTIVES OF EXPERIMENTAL TREATMENT

Right now, Rafael's fibroblasts—namely, the cells that form the connective tissues of the human body—are being cultivated in a laboratory in Germany, under the care of Schuelke. These skin cells are being converted into induced pluripotent stem cells (iPSCs), that can be differentiated in the culture dish into muscle and nerve cells (called organoids). "These cells will be used to study the development of normal and diseased muscle and nerve tissues. By doing so, researchers can learn more about the cellular and molecular mechanisms that cause the disease. Beyond that, organoids can be used to screen for drugs already approved for other conditions that might have a beneficial effect on the disease," the researcher explains.

It is noteworthy that this technology has already been used successfully by the same team to find an existing drug (in this case, a medication originally used to treat erectile dysfunction) that could also be used to treat Leigh's syndrome—another genetic disease that affects the central nervous system. Currently, the effects of the drug are being studied.

"Regarding Rafael's case, firstly we have to study his organoids in order to learn the effect of *ASCC1* on the development and maintenance of the neuromuscular system. This is what we are doing. Only after that we could try to find new drugs with a positive influence on the disease. Even then, however, I am sorry to say that chances are quite small," Schuelke says.



Só então poderíamos tentar encontrar novos medicamentos com uma influência positiva sobre a doença. Ainda assim, contudo, eu receio dizer que as chances são baixas”, diz Schuelke.

Lourenço, que vem acompanhando o caso de Rafael no Brasil, acrescenta que, como não há muitos pacientes descritos no mundo com SMABF2, quanto mais linhagens celulares estiverem disponíveis, mais intensamente será possível estudar o efeito desses fármacos em células humanas. “Muitas terapias começam a partir daí. Para algumas mutações, esse tipo de terapia pode funcionar, e essa seria uma fase anterior às terapias gênicas. E, mesmo que não funcione agora, pelo tipo de mutação que o Rafael tem, estudar os seus fibroblastos pode ser a chave para uma terapia no futuro.”

Enquanto esse dia não chega, a família de Rafael vive um dia de cada vez, seguindo uma rotina intensiva de atividades interdisciplinares: sessões de fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional. “Tudo isso é importantíssimo no caso do Rafa”, destaca a sua mãe. “Nosso maior medo é que um dia ele acorde e tenha perdido o pouco que já tem, que para nós é muito — qualquer simples movimento que ele seja capaz de fazer é motivo de choro e muito orgulho. Essas sessões são o nosso único recurso para estimulá-lo e evitar que ele perca ainda mais músculos. Atualmente, não existem muitas informações sobre a SMABF2, tampouco muitos projetos de pesquisa em andamento, o que diminui as chances de tratamento. Eu ainda tenho muitas perguntas sem respostas, mas hoje o sofrimento já passou. Apesar de tudo, vivemos felizes.”

Lourenço, who is checking periodically on Rafael’s case in Brazil, adds that since there are not many patients with SMABF2 documented in the world, the more cell lines one has, the more one can study the effects of these drugs on human cells. “Many therapies start from there. For some mutations, this type of therapy may work, and this would be an earlier stage of therapies, prior to the so called gene therapies. Even if it does not work right now due to the type of mutation that Rafael has, studying his fibroblasts may be the key to the development of a therapy in the future.”

Until that day comes, Rafael’s family lives one day at a time, following an intensive routine of interdisciplinary activities: multiple sessions of physiotherapy, speech therapy, and occupational therapy. “All of this is very important in his case”, his mother states. “Our biggest fear is that one day he will wake up and, out of the blue, lose the little accomplishments he already has, which mean a lot to us—every little movement he is capable of doing is a cause for joyful tears and pride. These sessions are our only resource to stimulate him, preventing him from losing even more muscles. Currently, there is not much information on SMABF2, and there are not many research projects in progress either, which reduces any chances of treatment. I still have many unanswered questions, but today the suffering is over. Despite everything, we carry on living happily.”

---

Se você desenvolve pesquisas na área da Genética ou em outro campo relacionado e está trabalhando em algum estudo com potencial de contribuir para o tratamento da SMABF2 (ou mesmo de outras doenças raras), você pode entrar em contato com a revista Uniso Ciência pelo e-mail [ciencia@uniso.br](mailto:ciencia@uniso.br).

If you are a researcher in the field of Genetics or another related field, and are currently working on a study that could potentially contribute to the treatment of SMABF2 (or even other rare diseases), you can contact the Science @ Uniso magazine by e-mail: [ciencia@uniso.br](mailto:ciencia@uniso.br).



Laboratório de Automação, na Cidade Universitária  
Uniso's Laboratory of Automation