

# A primeira terapia gênica para distrofia bialélica do gene RPE65 com voretigene neparvovec-rzyl em Minas Gerais

The first gene therapy for *RPE65* biallelic dystrophy using voretigene neparvovec-rzyl in Minas Gerais

Fernanda Belga Ottoni Porto<sup>1,2,3</sup>, Rafael Mourão Agostini<sup>3,4,5</sup>, Raphael Stehling Fernandes<sup>5</sup>, Ana Paula Carneiro Rodrigues<sup>1</sup>, Julia Clara Dias Norberto Ferreira<sup>1</sup>, Fabrício Ribeiro Laender<sup>5</sup>, Rodrigo dos Anjos Versiani<sup>6</sup>, para a Aliança Profissional para Terapia Gênica

1. INRET Clínica e Centro de Pesquisa, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Centro Oftalmológico de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.
4. Focus, Belo Horizonte, MG, Brasil.
5. Biovisão, Belo Horizonte, MG, Brasil.
6. Neo Hospital de Olhos, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Luxturna® (Voretigene Neparvovec-rzyl) é a primeira terapia gênica aprovada pelo FDA e Anvisa, projetada para abordar a mutação genética do gene *RPE65*, relacionada a amaurose congênita de Leber (LCA) e retinose pigmentar. Esse tratamento inovador não apenas promete restaurar a visão, mas também representa uma mudança de paradigma na forma como abordamos distúrbios genéticos hereditários.

Neste vídeo, mostramos a primeira terapia com o Luxturna® realizada por nosso grupo em Belo Ho-

rizonte, Minas Gerais, Brasil. A Aliança Profissional para Terapia Gênica é o primeiro centro de terapia gênica de Minas Gerais e o terceiro da América do Sul. Este também é o primeiro tratamento com Luxturna® no Brasil fora do estado de São Paulo. Apresentamos o olho direito de uma jovem de 18 anos, com história de baixa visão desde o nascimento. Ela foi inicialmente diagnosticada pela Dra. Fernanda Porto com amaurose congênita de Leber aos dois anos de idade. Variantes bialélicas patogênicas no *RPE65* foram identi-



**Autor correspondente:** Fernanda B.O. Porto. E-mail: fernandabop@gmail.com

**Recebido em:** 19 de dezembro de 2023. **Aceito em:** 8 de janeiro de 2024

**Financiamento:** Declaram não haver. **Conflitos de Interesse:** Declaram não haver.

**How to cite:** A primeira terapia gênica para distrofia bialélica do gene RPE65 com voretigene neparvovec-rzyl em Minas Gerais. eOftalmo. 2023;9(4):146-8.

**DOI:** 10.17545/eOftalmo/2023.0042

 Esta obra está licenciada sob uma *Licença Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional.

ficadas aos 16 anos de idade. A paciente evoluiu com perda progressiva da visão central e periférica, assim como da visão noturna, ao longo do tempo. As retinas eram translúcidas, os vasos retinianos estavam atenuados e a retina estava relativamente preservada no polo posterior, mas a atrofia macular já estava presente inferiormente em ambos os olhos, afetando a parafovea, perifovea e também a área foveal. A OCT revelou preservação de células fotorreceptoras em ambos os olhos. Ela apresentava ainda ceratocone em ambos os olhos.

Inicialmente, foi realizada uma vitrectomia posterior padrão assistida por Chandelier de 23-gauge. Optamos por corar o hialoide posterior com acetato de triancinolona para melhorar a visualização, pois a hialoide posterior pode estar muito aderida à retina em pacientes tão jovens, e seu descolamento cirúrgico às vezes pode ser muito desafiador. Após a vitrectomia central, realizamos um corte da base vítrea sob indentação escleral externa. Neste momento, também procuramos por lesões periféricas que pudessem levar a um descolamento de retina. O Luxturna® foi preparado pela equipe farmacêutica manipuladora e foi entregue em condições estéreis à sala de cirurgia seguindo as diretrizes da indústria. Optamos por usar uma seringa de injeção de microdose com uma cânula sub-retiniana de 41-gauge acoplada ao controle automatizado de fluidos viscosos (VFC). A retina foi perfurada pela cânula de 41-gauge e 0,3 ml do medicamento foram injetados no espaço sub-retiniano, criando uma bolha no polo posterior. Também fizemos uma segunda bolha com 0,2 ml na retina nasal visando melhorar o campo visual temporal da paciente. Por fim, realizamos uma troca de fluido-ar com uma cânula de ponta suave e fechamos todos os quatro portos esclerais com suturas de Vycril 7-0.

A terapia com Luxturna® abre caminho para um futuro emocionante no campo da medicina de precisão. Essa terapia gênica traz uma nova esperança para aqueles que enfrentam a perda de visão. Cada olhar conta uma história e contribuir para a reescrita dessas narrativas é verdadeiramente gratificante. Que este marco não só signifique uma conquista, mas também, à medida que a tecnologia avança, abra portas para o desenvolvimento de terapias similares direcionadas a um espectro mais amplo de distúrbios genéticos. Esperamos que as questões relacionadas à acessibilidade, custo e distribuição equitativa de terapias avançadas possam ser resolvidas em um futuro próximo, trazendo esperança para aqueles que mais precisam.

## REFERÊNCIAS

1. Russell S, Bennett J, Wellman J A, Chung D C, Yu Z F, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10097):849-860.
2. Davis J L, Gregori N Z, MacLaren R E, Lam B L. Surgical technique for subretinal gene therapy in humans with inherited retinal degeneration. *Retina*. 2019;39;Suppl 1:S2-S8.
3. Takahashi K, Morizane Y, Hisatomi T, Tachibana T, Kimura S, Hosokawa M M, et al. The influence of subretinal injection pressure on the microstructure of the monkey retina. *PLOS ONE*. 2018;13(12):e0209996.
4. Xue K, Groppe M, Salvetti A P, MacLaren R E. Technique of retinal gene therapy: delivery of viral vector into the subretinal space. *Eye*. 2017;31(9):1308-1316.
5. Scruggs B A, Huber Martins V Jr., Mariana Matioli da P, Katie K, Mark E P, Paul Y, et al. Injection pressure levels for creating blebs during subretinal gene therapy. *Gene Ther*. 2022 November; 29(10-11):601-607.

## INFORMAÇÃO DOS AUTORES



» **Fernanda Belga Ottoni Porto,**  
<https://orcid.org/0000-0002-4308-1766>  
<http://lattes.cnpq.br/3705547122177092>



» **Raphael Stehling Fernandes,**  
<http://lattes.cnpq.br/2220253299512280>  
<https://orcid.org/0009-0006-6117-2297>



» **Rafael Mourão Agostini,**  
<http://lattes.cnpq.br/4837024324055533>  
<https://orcid.org/0009-0004-8622-6218>



» **Ana Paula Carneiro Rodrigues,**  
<http://lattes.cnpq.br/2529017243807277>  
<https://orcid.org/0000-0002-9459-0835>



» **Julia Clara Dias Norberto Ferreira,**  
<http://lattes.cnpq.br/4624378177317170>  
<https://orcid.org/0009-0002-5457-8847>



» **Rodrigo dos Anjos Versiani**  
<http://lattes.cnpq.br/0589629829513519>  
<https://orcid.org/0009-0001-2065-6491>



» **Fabrício Ribeiro Laender**  
<http://lattes.cnpq.br/9393437510484424>  
<https://orcid.org/0009-0001-8308-7572>