



# Terapia Génica no Tratamento da Dor Orofacial

Gonçalo Pereira<sup>1</sup>, Pedro Oliveira<sup>2</sup>, José Martins dos Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mestre, ISCSEM <sup>2</sup>Doutor, ISCSEM <sup>3</sup>Professor Catedrático, ISCSEM

## INTRODUÇÃO

A dor orofacial é definida como qualquer dor na face e cavidade oral envolvendo quer tecidos moles quer tecidos duros ao redor desta região. A sua prevalência na população geral estima-se entre os 17% e os 26%. De um ponto de vista temporal podemos classificar a dor orofacial em aguda e crónica (AlJehani, 2014).

O seu diagnóstico diferencial é extenso e complexo devido à proximidade de diversas estruturas anatómicas nesta região (Zakrzewska, 2013a). Assim este deve incluir causas dento-alveolares, músculo-esqueléticas, ósseas, glandulares, vasculares, neuropáticas, entre outras (Shepard et al., 2014). Para se alcançar o diagnóstico correto a história dolorosa é essencial, não esquecendo os exames imagiológicos, estudos laboratoriais e uma avaliação comportamental, social e ocupacional (Zakrzewska, 2013b).

O tratamento da dor orofacial crónica é multidisciplinar e inclui terapias farmacológicas e não-farmacológicas (Romero-Reyes & Uyanik, 2014). As terapias atuais, para além de onerosas e limitadas, são frequentemente ineficazes e insatisfatórias para os doentes levantando a necessidade de novas estratégias para o controlo desta patologia (Peters et al., 2015).

## OBJETIVOS

Determinar se a terapia génica tem aplicação no tratamento da dor orofacial.

## MÉTODO DE PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Pesquisa de artigos dos últimos dez anos nas bases de dados PubMed, B-on e Google Scholar com os termos “gene therapy” e “orofacial pain”.

## RESULTADOS

A terapia génica tem como objetivo a transferência de ácidos nucleicos para determinadas células-alvo, através de vetores (virais ou não-virais), de forma a corrigir uma disfunção celular ou induzir uma nova função celular (Naldini, 2015). Esta terapia tem sido estudada nas últimas décadas para o tratamento de múltiplas doenças genéticas monogénicas, oncológicas, infecciosas, cardiovasculares, neurológicas, oculares e inflamatórias (Ginn et al., 2013). Na área da medicina dentária a terapia génica foi objeto de estudo para o tratamento do cancro oral, na prevenção e reparação da disfunção salivar pós-radioterapia e na regeneração periodontal, entre outras aplicações (Gupta et al., 2015).

Esta terapia representa uma nova abordagem no tratamento da dor crónica que ultrapassa as limitações das terapêuticas convencionais. Por um lado pode produzir analgesia sem necessidade de repetição da dose e por outro permite uma expressão génica específica a determinadas populações celulares, dermatomas ou regiões do sistema nervoso central ou periférico (Guedon et al., 2015).

Ambos os vetores, não-virais e virais, têm sido utilizados em modelos animais embora os vetores baseados no vírus herpes simplex sejam os mais usados, pelo seu neurotropismo natural, grande capacidade de transporte, eficiente transdução das células-alvo e persistência no genoma do hospedeiro na forma episomal extra-cromossómica, garantindo uma expressão transgénica prolongada (Huang et al., 2011; Goss et al., 2014).

Os genes transduzidos podem ser divididos em opióides e não-opióides. Dentro dos opióides destacam-se a encefalina,  $\beta$ -endorfina, endomorfina e o receptor opióide  $\mu$ . Os genes não-opióides são muito diversos podendo ser classificados em cinco grupos: neurotrofinas, neurotransmissores, moduladores imunitários, agentes *anti-sense* e outros (Goins et al., 2012).

A aplicação da terapia génica no tratamento da dor crónica orofacial encontra-se ainda limitada a estudos animais (tabela 1). Vit et al. (2009) demonstraram que a administração de um vetor adenoviral, contendo o gene da descarboxilase do ácido glutâmico, no gânglio trigeminal de ratos induz a síntese de GABA por parte das células gliais satélite, provocando analgesia orofacial. Mais recentemente, Tzabazis et al. (2014) concluíram que uma única injeção no gânglio trigeminal de ratos de vetores baseados no vírus herpes simplex tipo 1, codificando o gene da preproencefalina humana, induz um efeito analgésico que dura até 8 semanas. Ambos os estudos concluem também que se trata de uma técnica segura (Vit et al., 2009; Tzabazis et al., 2014).

Referência	Modelo Animal	Vetor	Gene	Via de Administração	Resultados
(Vit et al., 2009)	Ratos Sprague-Dawley	Adenoviral	Descarboxilase do Ác. Glutâmico (Gene Não-Opióide)	Injeção no Gânglio Trigeminal	Analgesia Orofacial
(Tzabazis et al., 2014)	Ratos Swiss-Webster	Herpesviral	Preproencefalina Humana (Gene Opióide)	Injeção no Gânglio Trigeminal	Analgesia Orofacial durante 8 semanas

Tabela 1 – Estudos animais sobre aplicação da terapia génica no tratamento da dor orofacial crónica;

Os resultados do primeiro ensaio clínico de fase I em humanos, e único até à data, sobre a aplicação da terapia génica no tratamento da dor - neste caso dor oncológica - concluem que esta é segura e bem tolerada. No grupo exposto à maior concentração de vetor, os indivíduos reportaram uma diminuição de dor de 8 para 1 nas primeiras duas semanas, numa escala analgésica numérica de 0 a 10, atingindo ao longo de um período de quatro meses um valor máximo de 2 (Fink et al., 2011).

Estes resultados sugerem que a terapia génica pode, por si só ou em combinação com a farmacoterapia, ter um grande potencial para fazer parte do tratamento da dor orofacial crónica (Guedon et al., 2015).

## CONCLUSÕES

A terapia génica parece ter o potencial para, no futuro, fazer parte do tratamento da dor orofacial.

## BIBLIOGRAFIA

- AlJehani YA. Orofacial pain – an update for general dental practitioners. *World Appl Sci J* 2014; **31**: 491-499
- Fink DJ, Wechuck J, Mata M, Glorioso JC, Goss J, Krisky D, Wolfe D. Gene therapy for pain: results of a phase I clinical trial. *Ann Neurol* 2011; **70**: 207-212
- Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 – an update. *J Gene Med* 2013; **15**: 65-77
- Goins WF, Cohen JB, Glorioso JC. Gene therapy for the treatment of chronic peripheral nervous system pain. *Neurobiol Dis* 2012; **48**: 255-270
- Goss JR, Krisky D, Wechuck J, Wolfe D. Herpes simplex virus-based nerve targeting gene therapy in pain management. *J Pain Res* 2014; **7**: 71-79
- Guedon JG, Wu S, Zheng X, Churchill CC, Glorioso JC, Liu C, Liu S, Vulchanova L, Bekker A, Tao Y, Kinchington PR, Goins WF, Fairbanks CA, Hao S. Current gene therapy using viral vectors for chronic pain. *Molecular Pain* 2015; **11**: 27
- Gupta K, Singh S, Garg KN. Gene therapy in dentistry: tool of genetic engineering revisited. *Arch Oral Biol* 2015; **60**: 439-446
- Huang Y, Liu X, Dong L, Liu Z, He X, Liu W. Development of viral vectors for gene therapy for chronic pain. *Pain Research and Treatment* 2011; Article ID 968218
- Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. *Nature* 2015; **526**: 351-360
- Peters S, Goldthorpe J, McElroy C, King E, Javidi H, Tickle M, Aggarwal VR. Managing chronic orofacial pain: a qualitative study of patients’, doctors’, and dentists’ experiences. *Br J Health Psychol* 2015; **20**: 777-91
- Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res* 2014; **7**: 99-115
- Shepard MK, MacGregor EA, Zakrzewska JM. Orofacial pain: a guide for the headache physician. *Headache*; **54**: 22-39
- Tzabazis AZ, Klukinov M, Feliciano DP, Wilson SP, Yeomans DC. Gene therapy for trigeminal pain in mice. *Gene Therapy* 2014; **21**: 422-6
- Vit J, Ohara PT, Sundberg C, Rubi B, Maechler P, Liu C, Puntel M, Lowenstein P, Castro M, Jasmin L. Adenovector GAD65 gene delivery into the rat trigeminal ganglion produces orofacial analgesia. *Molecular Pain* 2009; **5**: 42
- Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth* 2013; **111**: 95-104
- Zakrzewska JM. Multi-dimensionality of chronic pain of the oral cavity and face. *J Headache Pain* 2013; **14**: 37