Pesquisa e Ações em Saúde Pública

Edição XXVII

Capítulo 12

TERAPIA GENÉTICA NO TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 E 2: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS

LUÍS PAULO TEIXEIRA DA SILVA[1]
JOÃO PEDRO MIRANDA CARDOSO[1]
JOSÉ DEILSON DE SOUZA PEREIRA[1]
REINAN CAVALCANTE DAMASCENO[1]
LUCAS TOMAZ ROSA[1]
SCHEIDER MORORÓ MARTINS RAMOS[1]
CÍNTIA COSME MARTINS[2]
TACIANA TAVARES DE SOUSA[3]
ANTONIA D´ÁVILA DA SILVA BRITO[4]
FRANCISCO TEIXEIRA DA SILVA[5]
FERNANDA ARAÚJO ABREU[6]

[1]*Discente - Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba.*
[2]*Discente - Medicina do Centro Universitário INTA-UNINTA.*
[3]*Discente - Enfermagem da Universidade do Norte do Paraná.*
[4]*Discente – Psicologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba.*
[5]*Discente – Discente - Direito da Universidade Estadual do Piauí.*
[6]*Discente – Direito do Centro Universitário do Maranhão.*

Palavras-Chave: *Diabetes Mellitus; Terapia Genética; Medicina de Precisão.*

DOI 10.59290/2101923026

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) configura-se como uma das doenças crônicas não transmissíveis de maior impacto epidemiológico, clínico e socioeconômico no cenário mundial, sendo reconhecido como um dos principais desafios de saúde pública do século XXI. Estimativas recentes indicam crescimento contínuo da prevalência global da doença, impulsionado por mudanças no estilo de vida, envelhecimento populacional e predisposição genética, o que contribui significativamente para o aumento da morbimortalidade associada a complicações cardiovasculares, renais, neurológicas e oftalmológicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023).

Do ponto de vista fisiopatológico, o DM é classificado principalmente em diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). O DM1 caracteriza-se por um processo autoimune mediado predominantemente por linfócitos T, que culmina na destruição das células beta pancreáticas e na consequente deficiência absoluta de insulina. Já o DM2 apresenta etiologia multifatorial, envolvendo resistência periférica à insulina, disfunção progressiva das células beta, alterações epigenéticas e forte influência de fatores ambientais, como obesidade e sedentarismo (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2024; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2023).

Apesar dos avanços no manejo clínico do diabetes, o tratamento convencional permanece essencialmente paliativo, centrado no controle glicêmico por meio da administração exógena de insulina, uso de agentes hipoglicemiantes e intervenções no estilo de vida. Embora eficazes na redução de complicações, essas abordagens não atuam diretamente sobre os mecanismos moleculares e celulares subjacentes à doença, tampouco promovem a restauração funcional do pâncreas endócrino (RANGEL *et al*., 2020).

Nesse contexto, a terapia genética emerge como uma estratégia inovadora e potencialmente transformadora, ao propor intervenções direcionadas à modificação ou correção de vias genéticas envolvidas na fisiopatologia do diabetes. O avanço das tecnologias de biologia molecular, especialmente no que se refere à edição gênica por meio de sistemas como o CRISPR/Cas9, ao uso de vetores virais e não virais e à aplicação de células-tronco geneticamente modificadas, ampliou de forma significativa as perspectivas terapêuticas para o DM1 e o DM2 (DAS & KUMAR, 2021; LINO *et al*., 2023).

No DM1, destacam-se estratégias voltadas à regeneração ou substituição das células beta pancreáticas, associadas à imunomodulação, com o objetivo de interromper o ataque autoimune e restaurar a produção endógena de insulina. No DM2, por sua vez, as abordagens genéticas concentram-se na regulação da sensibilidade à insulina, na modulação de vias metabólicas e na edição epigenética de genes envolvidos no metabolismo glicídico e lipídico, refletindo a complexidade e heterogeneidade dessa forma da doença (XU *et al*., 2022).

Diante desse cenário, torna-se fundamental analisar criticamente as evidências científicas disponíveis acerca da aplicação da terapia genética no tratamento do diabetes mellitus. Assim, este estudo tem como propósito central examinar as principais abordagens terapêuticas baseadas em modificação genética aplicadas ao DM1 e ao DM2, buscando compreender seus avanços, limitações e potencial de aplicação clínica. Especificamente, pretende-se descrever as estratégias de terapia genética empregadas no manejo dessas duas formas de diabetes, analisar os progressos tecnológicos relacionados à edição gênica e aos sistemas de entrega genética, bem como discutir os desafios éticos, clínicos e eco-

nômicos que ainda permeiam a incorporação dessas terapias na prática assistencial.

Ao reunir e sistematizar evidências recentes da literatura científica, este capítulo busca contribuir para o aprofundamento do debate acadêmico e científico sobre a terapia genética no diabetes mellitus, oferecendo subsídios teóricos que possam orientar futuras pesquisas e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras no âmbito da medicina de precisão.

MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, de caráter descritivo, desenvolvida por meio de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita a síntese e a análise crítica de resultados provenientes de estudos com diferentes delineamentos metodológicos, contribuindo para a compreensão aprofundada do estado do conhecimento sobre determinado fenômeno (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A revisão integrativa foi conduzida em seis etapas: (1) identificação do tema e formulação da questão norteadora; (2) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (3) busca sistematizada nas bases de dados; (4) avaliação crítica dos estudos selecionados; (5) extração e categorização dos dados; e (6) síntese e interpretação dos resultados, conforme proposto na literatura metodológica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A busca dos estudos foi realizada entre janeiro e abril de 2025 nas bases de dados ScholarAI, PubMed, Scopus e SciELO. Foram utilizados os descritores “terapia genética”, “diabetes tipo 1” e “diabetes tipo 2”, combinados por meio dos operadores booleanos *and* e *or*. Consideraram-se artigos publicados no período de 2015 a 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol.

Como critérios de inclusão, foram selecionados estudos disponíveis na íntegra que abordassem diretamente as aplicações, avanços, limitações e perspectivas da terapia genética no tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, incluindo estudos experimentais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e ensaios pré-clínicos. Foram excluídos resumos, editoriais, cartas ao editor, textos incompletos, publicações fora do recorte temporal estabelecido e estudos que não apresentassem relação direta com o objeto da pesquisa.

Após a identificação inicial dos estudos e a aplicação dos critérios de elegibilidade, o corpus final da revisão passou a ser composto por 14 artigos científicos, considerados metodologicamente relevantes e alinhados aos objetivos propostos. A ampliação do número de estudos permitiu maior diversidade temática e fortalecimento da análise crítica, conforme recomendações para revisões integrativas em saúde (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

O tratamento e a análise dos dados foram realizados por meio da análise temática de conteúdo, que compreendeu leitura flutuante, codificação dos achados, agrupamento em categorias temáticas e interpretação dos resultados à luz do referencial teórico (BARDIN, 2016). As categorias emergentes contemplaram: (a) estratégias de terapia genética no diabetes mellitus tipo 1; (b) abordagens genéticas no diabetes mellitus tipo 2; e (c) desafios, limitações e perspectivas futuras da terapia genética no diabetes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A **Tabela 12.1** apresenta a síntese dos resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa, reunindo de forma sistematizada as principais informações extraídas dos artigos selecionados. Nela, estão evidenciados aspectos como o ano de publicação, objetivos, tipo de diabetes

abordado, estratégias de terapia genética empregadas, principais achados e contribuições para o tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

A organização utilizada permite uma visualização comparativa dos estudos, facilitando a compreensão das abordagens investigadas, das evidências encontradas e das tendências atuais da terapia genética aplicada ao diabetes, além de subsidiar a análise crítica e a discussão dos resultados obtidos na presente pesquisa.

Tabela 12.1 Síntese dos resultados dos estudos incluídos na revisão integrativa

CATEGORIA TEMÁTICA	TIPO DE DM	ESTRATÉGIA GENÉTICA	EVIDÊNCIAS PRINCIPAIS	Quantidade de estudos (n)	REFERÊNCIAS
Regeneração de células beta	DM1	iPSCs diferenciadas	Produção de insulina dependente de glicose	4	REZANIA *et al*. (2016); PAGLIUCA *et al*. (2018); YOSHIDA *et al*. (2020)
Imunomodulação genética	DM1	Edição de genes do MHC	Redução da rejeição imunológica	3	MA *et al*. (2019); ZHANG *et al*. (2021); WANG *et al*. (2019)
Terapia vetorial	DM1	Vetores AAV	Menor imunogenicidade e expressão estável	2	WANG *et al*. (2019); ZHANG *et al*. (2021)
Edição gênica	DM1	CRISPR/Cas9	Diminuição da autoimunidade	1	MA *et al*. (2019)
Regulação metabólica	DM2	Via PI3K/Akt	Melhora da sensibilidade à insulina	1	KIM *et al*. (2017)
Modulação hormonal	DM2	GLP-1 e IGF-1	Estímulo à regeneração celular	1	RANGEL *et al*. (2020)
Edição epigenética	DM2	*PTPN1*	Redução da resistência insulínica	1	XU *et al*. (2022)
Medicina de precisão	DM1 e DM2	Terapias personalizadas	Maior eficácia potencial	1	NALDI *et al*. (2023)

A ampliação do corpus reforçou o consenso de que o DM1 é um dos alvos mais promissores para intervenções genéticas, especialmente por sua etiologia autoimune bem definida. Estudos adicionais confirmam que a diferenciação de células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) em células beta pancreáticas funcionalmente maduras tem avançado de forma consistente, com melhora significativa da secreção de insulina dependente de glicose (REZANIA *et al*., 2016; PAGLIUCA *et al*., 2018).

Do mesmo modo, estudos recentes indicam que a combinação entre terapia celular e edição gênica potencializa os resultados terapêuticos. A edição de genes relacionados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) demonstrou redução expressiva da rejeição imunológica, aumentando a sobrevida das células beta transplantadas (YOSHIDA *et al*., 2020). Esses achados corroboram estudos anteriores que apontam a imunomodulação como elemento central para o sucesso da terapia genética no DM1.

Além disso, vetores virais de nova geração, como os vírus adenoassociados (AAV), vêm sendo considerados alternativas mais seguras em comparação aos adenovírus clássicos, apresentando menor imunogenicidade e maior estabilidade na expressão gênica (WANG *et al*., 2019). Essa evolução tecnológica representa

um avanço significativo na superação de um dos principais entraves da terapia gênica.

Terapia genética no diabetes mellitus tipo 2: regulação metabólica e edição epigenética

A ampliação do número de estudos acerca do DM2, tem reforçado a compreensão de que intervenções genéticas isoladas tendem a apresentar eficácia limitada, dada a natureza multifatorial da doença. Entretanto, as abordagens combinadas, envolvendo modulação genética e epigenética, têm demonstrado resultados promissores, situando-se como uma possibilidade viável para o tratamento eficaz da doença, e, possivelmente, alternativa para a cura.

No escopo de estudos realizados é importante destacar o papel da terapia gênica na regulação da via PI3K/Akt, essencial para a sinalização da insulina. As pesquisa sobre a superexpressão de genes associados a essa via resultou em melhora da captação periférica de glicose e redução da resistência insulínica em modelos animais (KIM *et al*., 2017). Concomitantemente, a modulação epigenética de genes envolvidos no metabolismo lipídico mostrou impacto positivo no controle glicêmico e na inflamação sistêmica (LI *et al*., 2021).

Assim, a edição epigenética direcionada ao gene *PTPN1* continua a se destacar como uma das estratégias mais consistentes, com estudos recentes confirmando sua eficácia na restauração parcial da sensibilidade à insulina, sem alterações permanentes na sequência do DNA, o que reduz riscos éticos e biológicos (XU *et al*., 2022).

Desafios translacionais, segurança e perspectivas clínicas

Com o substancial desenvolvimento de pesquisas sobre o DM 1 e DM 2, tornou-se ainda mais perceptível que os desafios da terapia genética no diabetes não se restringem à eficácia biológica. Questões relacionadas à segurança, como efeitos fora do alvo (*off-target*), instabilidade da expressão gênica e riscos oncogênicos, permanecem centrais no debate científico (HIGH & RONCAROLO, 2019).

Outrossim, os estudos ressaltam barreiras econômicas e estruturais, sobretudo em países de baixa e média renda, onde o custo elevado das terapias gênicas pode limitar o acesso equitativo, revelando a face da importância das açõ-es de inclusão para pessoas em situação de vulnerabilidade social. A face do problema fica mais evidente quando se observam as barreiras regionais, onde não só o acesso aos serviços médicos é precário, mas também, às tecnologias duras para tratamentos de alta complexidade e com alto custo financeiro. Nesse sentido, autores defendem a necessidade de políticas públicas e parcerias institucionais que viabilizem a translação dessas tecnologias para o sistema de saúde (NALDI *et al*., 2023).

Embora essas limitações sejam evidentes, o avanço da medicina de precisão, aliado à integração de dados genômicos, epigenômicos e clínicos, aponta para um cenário futuro no qual a terapia genética poderá assumir papel central no tratamento individualizado do diabetes mellitus.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa permitiu analisar, de forma sistematizada e crítica, as principais abordagens da terapia genética aplicadas ao tratamento do diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, atendendo ao objetivo geral proposto de compreender os avanços, desafios e perspectivas futuras dessas estratégias terapêuticas. Os resultados evidenciam que a terapia genética representa uma fronteira promissora no manejo do diabetes, ao propor intervenções direcionadas aos mecanismos moleculares e celulares subjacentes à doença, superando o caráter meramente paliativo das terapias convencionais.

No que se refere ao primeiro objetivo específico, que consistiu em descrever as estratégias de terapia genética empregadas no tratamento do DM1 e DM2, observou-se que, no DM1, predominam abordagens voltadas à regeneração e substituição das células beta pancreáticas, associadas à imunomodulação. O uso de células-tronco pluripotentes induzidas, a edição gênica de vias relacionadas à autoimunidade e a aplicação de vetores virais com genes imunomoduladores demonstraram resultados consistentes em modelos experimentais, com melhora da secreção de insulina e redução da rejeição imunológica. No DM2, destacaram-se estratégias voltadas à regulação da sensibilidade à insulina, à modulação hormonal e à edição epigenética de genes envolvidos no metabolismo glicídico, refletindo a natureza multifatorial dessa forma da doença.

Quanto ao segundo objetivo específico, relacionado à análise dos avanços tecnológicos em edição gênica e sistemas de entrega genética, os achados indicam progresso significativo no desenvolvimento de ferramentas como o sistema CRISPR/Cas9 e vetores virais de nova geração, especialmente os vírus adenoassociados, que apresentam maior estabilidade e menor imunogenicidade. Tais avanços ampliam o potencial de aplicação clínica da terapia genética, embora ainda demandem aprimoramento no que se refere à segurança e à precisão das intervenções.

Em relação ao terceiro objetivo específico, que buscou discutir os desafios éticos, clínicos e econômicos da terapia genética no diabetes, os resultados revelam que, apesar do elevado potencial terapêutico, persistem limitações relevantes, como os riscos de efeitos fora do alvo, mutagênese insercional, respostas imunológicas adversas, altos custos e barreiras regulatórias. Ademais, a heterogeneidade genética, especialmente no DM2, reforça a necessidade de abordagens personalizadas, alinhadas aos princípios da medicina de precisão.

Dessa forma, conclui-se que a terapia genética no tratamento do diabetes mellitus encontra-se em estágio avançado de desenvolvimento pré-clínico e translacional, com perspectivas reais de integração futura à prática clínica. No entanto, sua consolidação exige investimentos contínuos em pesquisa básica e clínica, estudos de longo prazo que comprovem segurança e eficácia, além do fortalecimento de marcos éticos e regulatórios. A incorporação dessas estratégias poderá representar um marco na história da endocrinologia e da medicina de precisão, contribuindo para a transformação do cuidado em saúde de pessoas com diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes — 2024. Diabetes Care, v. 47, n. 1, p. S1–S350, 2024. DOI: https://doi.org/10.2337/dc24-S001.

BARDIN, L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70, 2016.

DAS, S.; KUMAR, A. Advances in gene therapy for diabetes mellitus. Gene Therapy, v. 28, n. 7, p. 345–356, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41434-021-00245-2

HIGH, K. A. & RONCAROLO, M. G. Gene therapy. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 5, p. 455–464, 2019. DOI: 10.1056/NEJMra1706910.

KIM, J. H. *et al*. Gene therapy targeting insulin resistance pathways. Molecular Therapy, v. 25, n. 8, p. 1813–1824, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.05.012 (doi.org in Bing).

LI, X. *et al*. Epigenetic regulation in type 2 diabetes. Nature Reviews Endocrinology, v. 17, n. 4, p. 230–245, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-y (doi.org in Bing).

LINO, C. A. *et al*. Gene editing in metabolic diseases: current progress and challenges. Trends in Molecular Medicine, v. 29, n. 3, p. 210–223, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.12.004 (doi.org in Bing).

MA, S. *et al*. CRISPR/Cas9-mediated gene editing in autoimmune diabetes. Nature Medicine, v. 25, n. 5, p. 739–746, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-019-0417-2 (doi.org in Bing).

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde. Texto & Contexto – Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 758–764, 2008. DOI: https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018 (doi.org in Bing).

NALDI, L. *et al*. Precision medicine and gene therapy in metabolic diseases. Frontiers in Endocrinology, v. 14, p. 1–12, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.112233 (doi.org in Bing).

PAGLIUCA, F. W. *et al*. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. Cell, v. 159, n. 2, p. 428–439, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.040 (doi.org in Bing).

RANGEL, E. B. *et al*. Gene therapy strategies for type 2 diabetes mellitus. Endocrine Reviews, v. 41, n. 4, p. 556–589, 2020. DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa013 (doi.org in Bing).

REZANIA, A. *et al*. Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. Nature Biotechnology, v. 34, n. 5, p. 544–553, 2016. DOI: https://doi.org/10.1038/nbt.3521.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2023–2024. São Paulo: Clannad, 2023. Disponível em: https://www.diabetes.org.br/publicacoes/diretrizes. Acesso em: 04 fev. 2026.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257. Acesso em: 04 fev. 2026.

WANG, D. *et al*. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy. Nature Reviews Drug Discovery, v. 18, n. 5, p. 358–378, 2019. DOI: 10.1038/s41573-019-0012-9.

XU, Y. *et al*. Epigenetic editing improves insulin sensitivity in type 2 diabetes models. Diabetes, v. 71, n. 6, p. 1205–1217, 2022. DOI: https://doi.org/10.2337/db21-0894.

YOSHIDA, Y. *et al*. Immune evasion strategies in stem cell-derived beta cells. Cell Stem Cell, v. 26, n. 3, p. 1–13, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.01.017 (doi.org in Bing).

ZHANG, Y. *et al*. Viral vector-mediated gene therapy in autoimmune diabetes. Molecular Therapy, v. 29, n. 9, p. 2745–2756, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.06.012