

## **VETOR LENTIVIRAL PCCLCHIMP47 - TERAPIA GÊNICA PARA PACIENTES COM DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA DEVIDO A DEFICIÊNCIA DA P47- PHOX - ESTUDO PRÉ-CLÍNICO**

### **Pôster**

Autores deste trabalho:

**Walmir Cutrim Aragão Filho:** Laboratório de Pesquisa do Instituto PENSI; Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

**Andrea Schejtman:** Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

**Maren Weisser:** Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

**Marta Zinicola:** Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

**David Thomas:** Cambridge Institute of Medical Research, Cambridge, Reino Unido

**Antonio Condino-Neto:** Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

**Adrian Thrasher:** Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

**Giorgia Santilli:** Molecular and Cellular Immunology, UCL, Londres, Reino Unido

Área do Trabalho: Pediatria

Data da submissão: 10/08/2018 às 16:31

### **Justificativa**

O sistema NADPH oxidase é um complexo enzimático gerador de superóxido. Defeitos na expressão de um de seus componentes originam a Doença Granulomatosa Crônica (DGC). O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é o tratamento de escolha para os pacientes DGC, mas só está disponível a 1/3 dos pacientes. Constata-se assim a necessidade do desenvolvimento de uma terapia alternativa ao transplante alogênico, a qual, pode ser baseada em terapia gênica.

### **Objetivo(s)**

Desenvolver um vetor lentiviral para o tratamento de pacientes com DGC, devido à mutações no gene NCF1 (codificador da p47-phox, componente da NADPH) e testar sua eficiência pré-clínica.

### **Método(s)**

Desenvolvemos um vetor lentiviral (pCCLchimP47) que contém o promotor mielóide quimérico, Catepsina G/c-fes, e uma versão otimizada da região codificadora do gene p47-phox humano. Introduzimos este vetor em um modelo murino deficiente para a p47-phox (DGC p47-phox), em granulócitos obtidos a partir de células PLB985 p47-



phox-/- e em macrófagos derivados de monócitos (MDM) obtidos de amostras de sangue de pacientes DGC p47-phox-/-. A atividade da NADPH oxidase (teste de Dihidrorodamina - DHR) e a expressão da proteína p47-phox foram analisadas nos diferentes modelos experimentais. CAAE: 39709214.8.0000.5467.

### **Resultado(s)**

O pCCLchimP47 promoveu reconstituição da atividade da NADPH oxidase (de longo prazo, 6 meses após tratamentos) e expressão da p47-phox com grande especificidade a granulócitos do modelo murino. Os resultados de reconstituição da atividade da NADPH oxidase e expressão da p47-phox também foram observados nos granulócitos obtidos a partir de células PLB985 p47-phox-/ e MDM obtidos a partir do sangue de pacientes DGC p47-phox-/.

### **Conclusão (ões)**

O vetor lentiviral pCCLchimP47 é uma ferramenta promissora para a aplicação clínica da terapia gênica em pacientes com DGC p47-phox-/-. Apoio financeiro FAPESP (2014/01962-3).