

Doenças raras do tipo genodermatose: um foco para a engenharia de tecidos

Rare diseases of the genodermatosis type: a focus for tissue engineering

Enfermedades raras del tipo genodermatosis: un foco para la ingeniería de tejidos

Recebido: 12/05/2023 | Revisado: 23/05/2023 | Aceitado: 25/05/2023 | Publicado: 30/05/2023

Luciana Pastena Giorno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7105-6261>

Universidade Federal do ABC, Brasil

E-mail: giorno.l@ufabc.edu.br

Arnaldo Rodrigues Santos Jr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0535-0088>

Universidade Federal do ABC, Brasil

E-mail: arnaldo.santos@ufabc.edu.br

Resumo

No Brasil, o Ministério da Saúde considera doenças raras acometimentos que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Dentre essas enfermidades, existem as genodermatoses, que constituem um grupo heterogêneo de doenças que afetam única ou principalmente a pele. De difícil diagnóstico, o tratamento não costuma ser efetivo. Essa revisão tem como objetivo discutir o potencial real da engenharia de tecidos aplicado ao tratamento de doenças raras. Por meio de uma mini revisão bibliográfica, nota-se que a medicina regenerativa e a engenharia de tecidos têm possibilitado o desenvolvimento de alternativas terapêuticas na substituição e/ou reparo da área comprometida desses pacientes, como a utilização de biomateriais e o uso de células específicas. Um biomaterial deve ser biocompatível, biorreabsorvível, mecanicamente condizente com o local de destino, proporcionar suporte adequado para o sistema viabilizando o crescimento de tecido neoformado in vivo e in vitro, assim como possibilitar o transporte de biomoléculas para indução de respostas celulares. As células, por outro lado, devem ter potencial de diferenciação e se comportar como se estivessem in vivo. A engenharia de tecidos poderia contribuir para o tratamento das doenças raras de duas formas: 1) através de dispositivos que possam simular o funcionamento de tecidos afetados e na triagem de medicamentos, e 2) através de estruturas que possam ser usadas diretamente em processos terapêuticos. Existe, portanto, o potencial real da engenharia de tecidos ser aplicado no tratamento de doenças raras. Inclusive, esse material pode ser útil em uma consulta inicial para pesquisadores que trabalham com o tema.

Palavras-chave: Dermatopatias genéticas; Materiais biocompatíveis; Dermatopatias vesiculobolhosas; Tecnologia biomédica.

Abstract

In Brazil, the Ministry of Health considers rare diseases that affect up to 65 people in every 100,000 individuals. Among these diseases are the genodermatoses, which constitute a heterogeneous group of diseases that primarily or exclusively affect the skin. Difficult to diagnose, the treatment is often ineffective. This mini bibliographic review aims to discuss the true potential of tissue engineering in the treatment of rare diseases. It is worth noting that regenerative medicine and tissue engineering have facilitated the development of therapeutic alternatives for replacing and/or repairing affected areas in these patients, including the use of biomaterials and specific cell types. Biomaterials must be biocompatible, bioresorbable, mechanical compatible with the target site, and provide adequate support to enable the growth of new tissue in vivo and in vitro, as well as facilitate the transport of biomolecules to induce cellular responses. Cells, on the other hand, must have differentiation potential and function as if they were in their natural environment. Tissue engineering can contribute to the treatment of rare diseases in two ways: 1) by developing devices that can mimic the function of affected tissues and aid in drug screening, and 2) by creating structures that can be directly used in therapeutic processes. Therefore, there is a genuine potential for the application of tissue engineering in the treatment of rare diseases. This review can be valuable, even as a starting point for researchers working in this field.

Keywords: Skin diseases, genetic; Biocompatible materials; Skin diseases, vesiculobullous; Biomedical technology.

Resumen

En Brasil, el Ministerio de Salud considera enfermedades raras aquellas que afectan hasta 65 personas de cada 100.000 individuos. Entre estas enfermedades se encuentran las genodermatosis, que constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan sólo o principalmente a la piel. Difícil de diagnosticar, a menudo el tratamiento es ineficaz. Esta revisión tiene como objetivo discutir el potencial real de la ingeniería de tejidos aplicada al tratamiento de enfermedades raras. A través de una mini revisión bibliográfica, se destaca que la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos han permitido desarrollar alternativas terapéuticas para reemplazar y/o reparar

el área comprometida en estos pacientes, como el uso de biomateriales y células específicas. Un biomaterial debe ser biocompatible, bioreabsorbible, mecánicamente compatible con el lugar de destino, brindar un soporte adecuado al sistema, permitir el crecimiento de tejido neoformado in vivo e in vitro, y facilitar el transporte de biomoléculas para inducir respuestas celulares. Por otro lado, las células deben tener potencial de diferenciación y comportarse como si estuvieran in vivo. La ingeniería de tejidos puede contribuir al tratamiento de enfermedades raras de dos formas: 1) mediante dispositivos que simulan el funcionamiento de los tejidos afectados y ayudan en la selección de fármacos, y 2) mediante estructuras que se utilizan directamente en procesos terapéuticos. Por lo tanto, existe un potencial real para la aplicación de la ingeniería de tejidos en el tratamiento de enfermedades raras. Este material puede ser útil incluso en una consulta inicial para investigadores que trabajan en este tema.

Palabras clave: Enfermedades cutáneas genéticas; Materiales biocompatibles; Enfermedades cutáneas vesiculoampollosas; Tecnología biomédica.

1. Introdução

O corpo humano tem uma capacidade intrínseca de reparo tecidual, porém, existe um limite natural desse sistema. Quando a lesão é grave, restabelecer a homeostasia fica inviável, sendo necessárias intervenções externas. Fatores como a idade, comorbidades, a profundidade da lesão e a presença ou não de exsudato são exemplos de características que influenciam diretamente na evolução da lesão (Giorno et al., 2022; Chaudhari et al., 2016).

A matriz extracelular (MEC) deve ser vista como um componente ativo do sistema humano e, ao compreender seus componentes, entende-se que, utilizando a engenharia de tecidos e suas estratégias terapêuticas para restaurar, substituir ou melhorar as funções dos tecidos ou órgãos, existe a possibilidade real de desenvolver um promissor enxerto (Bich et al., 2019; Nyström & Bruckner-Tuderman, 2019; Chaudhari et al., 2016).

A MEC é altamente desenvolvida e um pré-requisito para a vida multicelular. A depender de sua composição, esta confere certo grau de rigidez, elasticidade e tensão ao sistema, refletindo em propriedades distintas. A pele contém uma MEC que atua na proteção contra atrito, desidratação e invasão/crescimento de microrganismos patogênicos, estabelece uma estrutura tridimensional, é mecanicamente resistente e, concomitantemente, flexível (Nyström & Bruckner-Tuderman, 2019).

Doenças de distintas etiologias podem comprometer a funcionalidade da MEC e apresentar manifestações cutâneas. As genodermatoses, por exemplo, constituem um grupo heterogêneo de doenças hereditárias raras que afetam única ou principalmente a pele, com maior ou menor gravidade, e nem sempre se manifestam ao nascimento. Algumas genodermatoses são gravemente incapacitantes ou mesmo letais (Sampaio et al., 2007). Como a definição é ampla, as genodermatoses são inúmeras. Dois exemplos que compõem essa classificação são o pênfigo foliáceo endêmico e a epidermólise bolhosa; mais detalhados posteriormente (Bauer et al., 2019; Hans-Filho et al., 2018; El Hachemet al., 2014; Ferrari et al., 2006). Como possibilidade de tratamentos, têm-se observado procedimentos relacionados à medicina regenerativa e à engenharia de tecidos que desenvolvem alternativas terapêuticas na substituição e/ou reparo da área comprometida desses pacientes (Nyström & Bruckner-Tuderman, 2019, 2018; Forbes & Rosenthal, 2014).

A maioria das doenças raras não são bem compreendidas, seu tratamento não é efetivo e, portanto, carecem de mais pesquisas. Dito isso, o objetivo dessa mini revisão é discutir o potencial real da engenharia de tecidos aplicado ao tratamento de doenças raras. O material apresentado também pode ser útil em uma consulta inicial para pesquisadores da área.

2. Metodologia

O levantamento bibliográfico desta revisão narrativa deu-se por fontes de evidência primária e secundária, utilizando a Web of Science e Scientific Electronic Library Online (SciELO) pelo Portal da Bases em Ciências da Saúde (BVS); Sites Governamentais; Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (MEDLINE) via PubMed e SciVerse Scopus. Além de pesquisas realizadas em livros e revistas, tanto físicas quanto de endereço eletrônico de associações médico-científicas.

Publicações dos últimos vinte anos foram utilizadas.

Os Descritores em Ciências da Saúde (Decs) usados em português foram: Doenças Raras; Engenharia Tecidual; Dermatopatias Genéticas; Materiais Biocompatíveis; Dermatopatias Vesiculobolhosas; Tecnologia Biomédica. Os respectivos termos em inglês foram: Rare Diseases; Tissue Engineering; Skin Diseases, Genetic; Biocompatible Materials; Skin Diseases, Vesiculobullous; Biomedical Technology. Finalmente, os descritores em espanhol foram: Enfermedades Raras; Ingeniería de Tejidos; Enfermedades Cutáneas Genéticas; Materiales Biocompatibles; Enfermedades Cutáneas Vesiculoampollosas; Tecnología Biomédica. Neste artigo utilizaram-se como Operadores Booleanos “AND”, “OR” e “NOT”.

Após a leitura e análise dos textos de fundamentação relevante, houve a exclusão dos artigos que apresentavam informações duplicadas, não contemplavam o tema central analisado, que apresentavam informações desatualizadas (possivelmente pela data de publicação ser antiga) ou de plataformas que restringiam o acesso do artigo na íntegra.

Sequencialmente, selecionou-se a ideia principal de cada trabalho pesquisado e, agrupados por semelhanças e diferenças de informações dos autores estabelecidos, desenvolveu-se o texto.

3. Resultados e Discussão

O que é doença rara

No Brasil, o Ministério da Saúde considera doenças raras acometimentos que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos. Essa definição corrobora com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e; apesar da dificuldade etiológica e dinamismo nos dados geográficos, é de comum acordo que essas doenças são condições pouco frequentes. Aproximadamente 80% dos casos apresentam-se por alterações genéticas/hereditárias, e o restante (de origem não genética), apresentam-se por outros fatores contribuintes, como: infecções bacterianas, virais, alérgicas e ambientais (Brasil, 2021).

Vale citar que, a depender do país, os critérios para a definição das doenças raras variam. Na Europa, considera-se doença rara desordens clínicas que afetam menos de cinco pessoas em 10 mil indivíduos (European Commission, 2021); já nos Estados Unidos, as que afetam até 200 mil indivíduos (Oliveira, 2022; USA, 2002).

Estima-se que existam entre seis e oito mil doenças raras, afetando cerca de 8% da população mundial e, no Brasil, estima-se que há entre 13 e 15 milhões de pessoas com alguma doença rara (Aureliano, 2018). Todavia, sugere-se que os números apresentados nos estudos estejam subestimados, dado ao diagnóstico equivocado e tardio, divergência contextual e registros regulares de novas doenças raras nos sistemas de informação em saúde, e na investigação clínica. Consequentemente, as abordagens terapêuticas também se tornam difíceis de serem desenvolvidas e implementadas, culminando no impacto biopsicossocial nesses pacientes (Oliveira, 2022; Brasil, 2021; Haendel et al., 2020; Trajman, 2019). Ainda assim, na tentativa de prevenção secundária, o Brasil atualizou a Lei de 1990 para pôr em vigor a Lei de nº 14.154, de 26 de maio de 2021, que estabelece um rol mínimo de doenças a serem rastreadas (14 grupos de doenças) com o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do Sistema Único de Saúde (SUS) na detecção precoce de possíveis alterações (Brasil, 2021); e também estabeleceu a Portaria 199/14 que determina no Art. 8º sobre as responsabilidades comuns do Ministério da Saúde e das Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios estimulando o desenvolvimento de estudos e a disseminação de conhecimentos voltados à promoção da saúde, à prevenção, ao cuidado e à reabilitação/habilitação das pessoas com doenças raras. Ou seja, melhorar o acesso aos serviços de saúde e à informação; reduzir a incapacidade causada por essas doenças e melhorar a qualidade de vida dos pacientes se tornam objetivos comuns para a sociedade (Brasil, 2014).

Genodermatoses

Conforme citado anteriormente, nas doenças dérmicas raras ocorre o comprometimento de inúmeras funções da pele e, inevitavelmente, a degradação proteolítica da MEC (Bich et al., 2019). A presença de ferimentos de pequena ou grande

proporção também são observados e, quando não cicatrizados de forma adequada, ou em casos de repetição da injúria, podem levar à fibrose progressiva dos tecidos. Essa fragilidade acarreta numa inflamação excessiva, desordem no processo regenerativo e na arquitetura normal da MEC, predisposição a infecções oportunistas, dentre outras consequências (Nyström & Bruckner-Tuderman, 2018, 2019).

A epidermólise bolhosa (EB) – um grupo de doenças cutâneas bolhosas hereditárias – podem apresentar em complicações múltiplas, complexas e multifatoriais chegando a quadros de osteopenia e osteoporose (Bauer et al., 2019). Caracteriza-se por ser uma doença vesicular devastadora da pele não transmissível, com formação de bolhas espontaneamente ou após um trauma. Essa desordem hereditária, dependendo da conformação, apresenta-se na forma autossômica recessiva ou dominante, como também, há relatos de fragilidade tissular em diferentes níveis. Essa manifestação ocorre principalmente na pele, mas, eventualmente, também pode ser observado nas membranas das mucosas (Gürtler et al., 2005). Na maioria dos pacientes, é relatado a formação anômala dos filamentos intermediários, principalmente da classe das queratinas, como consequência de mutações dos genes que as codificam. Histologicamente, essas bolhas se caracterizam pelo desprendimento epidérmico completo ou de algumas de suas camadas de queratinócitos e células dendríticas; existindo quatro classificações principais, de acordo com o nível histológico de formação da bolha: simples, hemidesmosomal, juncional e distrófica. Existem ainda, vários outros subtipos para cada uma dessas manifestações citadas (Bardhan et al., 2020). Então, o quadro clínico da EB é, não apenas complexo como bastante variável; além do tratamento com corticoterapia ser controverso (Bardhan et al., 2020; El Hachem et al., 2014; Gürtler et al., 2005).

O pênfigo foliáceo endêmico (PFE) – doença autoimune – que se caracteriza por lesões cutâneas bolhosas, ausência de envolvimento de mucosas e produção de autoanticorpos (Hans-Filho et al., 2018). Conhecido popularmente como “fogo selvagem”, é caracterizado histologicamente pela presença de acantólise, ou seja, a separação dos queratinócitos resultando na formação de clivagem intraepidérmica por destruição das desmogleínas, que são proteínas dos desmossomos (sistema de adesão célula-célula epitelial). Assim, formam-se bolhas intraepidérmicas que, ao se romperem, geram ardência e desconforto. Essa doença autoimune crônica pode evoluir tanto no acometimento de forma generalizada como na susceptibilidade às infecções secundárias (Hans-Filho et al., 2018; Fiori et al., 2011). É interessante ressaltar que, os sintomas assemelham-se aos de queimaduras, inclusive, é recomendado, em seu tratamento, determinar a extensão e gravidade das lesões (o Escore de Área e Atividade do Pênfigo [PAAS] e o Escore de Intensidade do Desordem da Pele Bolhosa Autoimune [ABSIS]) (Bauer et al., 2019; Hans-Filho et al., 2018). Inclusive, estimou-se que o impacto econômico no Brasil em 2014 para atendimento de pacientes com queimaduras atingiu cerca de 19,7 bilhões de reais (Brasil, 2016).

A queimadura apresenta similaridades clínicas relacionadas às doenças raras quanto à fragilidade, a descaracterização estrutural e a perda de função da pele, predispondo ao mau prognóstico clínico, uma vez que essas lesões podem evoluir para sepse e choque séptico–respostas do organismo frente à desnaturação proteica, à hipoperfusão em órgãos nobres e aos déficits eletrolíticos (Giorno et al., 2018; Hans-Filho et al., 2018). Além do uso de curativos no manejo do grande queimado; recursos terapêuticos da engenharia de tecidos também têm sido explorados e aplicados em seu tratamento. Com isso em mente, essa linha de tratamento, também poderia ser direcionada para as genodermatoses.

Diagnóstico e tratamento de doenças raras

Apesar da diversidade de sinais e sintomas referidos pelos pacientes frente às doenças raras, ponderar a individualidade é imperativo, sem embargo, observam-se algumas características clínicas comuns à de doenças mais prevalentes, o que dificulta no seu diagnóstico (Brasil, 2021; European Commission, 2021; Haendel et al., 2020).

Geralmente, o diagnóstico é confirmado por biópsia da pele e imunofluorescência direta e a cura ainda não é uma realidade. Além do agravante de que essas doenças costumam apresentar-se de forma crônica, progressiva e degenerativa; a

possibilidade de tratamento fica restrita ou é inexistente. Apesar do mau prognóstico, o tratamento não pode ser negligenciado, sendo essencial a atuação de uma equipe interdisciplinar e multiprofissional em minimizar ou retardar complicações clínicas, como também, proporcionar melhor qualidade de vida (Brasil, 2021; Oliveira, 2022).

O Ministério da Saúde está revisitando a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para doenças raras, na busca de unificar procedimentos (Brasil, 2021). Ademais, em 2014 o Ministério adotou a Portaria 199/14, que prevê a criação da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, organizado em eixos. Essa rede de atendimento é oferecida pelo SUS, que preconiza a prevenção, o diagnóstico, o tratamento e a reabilitação clínica (Brasil, 2014). A Resolução–RDC nº 205 também foi criada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2017, na tentativa de suprir lacunas. Essa RDC estabelece, por exemplo, a certificação de boas práticas de fabricação (CBPF) e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras; o que facilita o acesso dos pacientes aos tratamentos, acelera aprovações necessárias e incentiva empresas a desenvolver novas formas de tratamento (Brasil, 2017).

Avanços regulatórios, tecnológicos e incentivos econômicos são notórios, porém, as taxas de admissão ou readmissão hospitalar ainda são frequentes na configuração do “cuidar” dessas doenças (Oliveira, 2022). Outro dado do Ministério da Saúde alarmante é de que apenas 10% dessas doenças possuem algum tipo de tratamento com medicamentos específicos e, frequentemente, eles são caros. Os gastos referentes às doenças raras apresentam-se cerca de 10 vezes mais onerosos quando confrontados com outras doenças mais prevalentes. Conforme citado previamente, isso reflete na dificuldade clínica apresentada de forma geral, como o diagnóstico tardio, carência de exames e tratamento (Brasil, 2021). Quanto ao impacto orçamentário, pesquisas estimaram maiores custos médios anuais em relação à pacientes com doenças raras *versus* doenças crônicas (como diabetes, artrite e câncer), 266 mil dólares contra 26 mil dólares, respectivamente; incluindo os chamados medicamentos órfãos (*orphan drug*), com elevados investimentos e, por vezes, com pouco interesse para as indústrias farmacêuticas pela baixa lucratividade. Apesar das principais terapias para genodermatoses serem os emolientes, corticosteróides e antibacterianos, seus benefícios são limitados (Cuminale, 2022; Pinto et al., 2019).

Pela carência de tratamentos eficazes, estratégias mais avançadas se tornam uma possibilidade de obter resultados mais promissores. Essas terapêuticas podem englobar terapia genética, terapia celular e engenharia de tecidos. Focando no campo da engenharia de tecidos na medicina regenerativa, a dedicação dos pesquisadores em ressignificar o organismo humano, refletem no desenvolvimento de terapias que o mimetize. Nessa área, a combinação de métodos da biologia celular e tecidual com a engenharia e cirurgia, objetiva criar *in vitro* uma estrutura 3D que possa ser usada para o reparo ou substituição dos tecidos lesionados (Perić Kačarević et al., 2020; Langer & Vancanti, 2016, 1993). Desta forma, a engenharia de tecidos se baseia em: (1) uma fonte de células autógenas ou autólogas (expandidos o cultivo de queratinócitos e fibroblastos *in vitro*, por exemplo); (2) uso de biomateriais para a produção de um arcabouço (*scaffold*) para o tecido alvo danificado; (3) sistemas de cultura de células mais eficientes (em 3D, por exemplo) e (4) uso de substâncias que podem induzir a diferenciação do tecido lesionado e sua regeneração, como os fatores de crescimento (Santos Jr & Zavaglia, 2016; Langer & Vacanti, 2016, 1993). Embora apresentados em separado, na prática, esses fatores se sobrepõem nos procedimentos operacionais realizados, de modo a aumentar a eficiência dos resultados (Lanza et al., 2020; Giorno et al., 2019; Santos Jr & Zavaglia, 2016; Langer & Vacanti, 2016, 1993).

Citando brevemente, os métodos que exploram a transfecção gênica e a expressão transgênica, fornecem genes terapêuticos para medicina regenerativa e engenharia de tecidos. Em alguns estudos pré-clínicos, após biópsia da pele do paciente, realizaram-se culturas de queratinócitos e transfecção de genes, visando restabelecer a MEC. Com resultados iniciais positivos, demonstrando a formação de camadas epidérmicas. Contudo, apesar de objetivar uma medicina personalizada, limitações importantes precisam ser superadas nas tecnologias de edição do genoma humano (adição, supressão, reparação ou edição de genes), tais como a biossegurança, na ampla gama de potenciais reações imunes, e o controle de expressões

transgene, na viabilidade de mutações, por exemplo tumorigenicidade (Jiang et al., 2021). Isso sem considerar as questões éticas envolvidas na manipulação dos genes humanos.

O papel da engenharia de tecidos

A definição adotada na *Consensus Conference of the European Society for Biomaterials* caracteriza um biomaterial como uma substância projetada para ter uma forma que isoladamente, ou como parte de um sistema complexo, é usado para direcionar qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico, em medicina humana ou medicina veterinária (Williams, 2009). Quatro classes de materiais são amplamente utilizadas e estão disponíveis comercialmente, sendo eles: metais, cerâmicas, polímeros (sintéticos e naturais) e os compósitos (Zavaglia & Silva, 2016).

Conceitualmente, os biomateriais representam ambientes tridimensionais que permitem o crescimento, proliferação e diferenciação das células. São muitas vezes construídos na forma de um suporte tridimensional, denominado arcabouço ou *scaffold*, preparados de forma a mimetizar as condições estruturais do tecido original e permitir o crescimento de células no seu interior (Baudequin & Tabrizian, 2018). Nesse caso, os arcabouços são usados como microambiente para a entrega de células, agindo como próteses vivas para a regeneração tissular, interagindo com a interface no local da lesão e estimulando o processo de restauração tecidual ou funcionando como substitutos tissulares eficazes (Zavaglia & Silva, 2016; Langer & Vacanti, 2016, 1993).

Ademais, Lapteva e colaboradores (2018) citam que as terapias de medicina regenerativa avançada podem ser utilizadas de forma bidirecional com os dispositivos médicos, ou seja, usando esses dispositivos para a entrega de produtos em sistemas de infusão, injeção, inalação e outros, ou usados os dispositivos para recuperação ou isolamento de células ou tecidos durante a fabricação de uma terapia de medicina regenerativa.

Vale citar que a caracterização do perfil de segurança e mecanismo de ação de um produto é um processo complexo. Por esse motivo, estudos pré-clínicos têm sido explorados, avaliando parâmetros como a eficácia e a farmacocinética, na otimização da manipulação e maior precisão na formulação terapêutica final. E que, apesar dos testes fornecerem informações valiosas, auxiliando na tomada de decisões, os ensaios ocorrem em um ambiente de laboratório controlado. Inclusive, modelos celulares e técnicas de modelagem computacional se tornam uma alternativa para ensaios de experimentação, e até podem reduzir a utilização do modelo animal. Isso implica que, durante a administração ou implantação da terapêutica, é possível que ocorram reações adversas em diversos momentos. Portanto, é fundamental que os pacientes sejam submetidos a um monitoramento clínico prolongado, a fim de identificar e gerenciar eventuais efeitos indesejados (Lapteva et al., 2018).

Dito isso, entendemos que a engenharia de tecidos poderia contribuir para as doenças raras de duas formas: 1) através de dispositivos que possam simular o funcionamento de tecidos afetados podendo contribuir para triagem de medicamentos, ou seja, recriar diferentes condições da pele humana para tal função, e 2) através de estruturas que possam ser usados diretamente em processos terapêuticos. Maiores detalhes, a seguir.

Dispositivos que simulam o funcionamento de tecidos afetados

Órgãos em chips (*organ on a chip*) e células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs) contribuíram para uma mudança de paradigma no desenvolvimento de terapias, prometendo superar vários obstáculos associados ao desenvolvimento de produtos médicos para muitos distúrbios, especialmente para doenças raras. A respectiva tecnologia pode tanto oferecer maneiras de conduzir ensaios funcionais de tecidos e órgãos, como verificar a resposta deles a uma determinada abordagem terapêutica (Blumenrath et al., 2020).

A tecnologia dos órgãos em chips é um avanço disruptivo que surgiu pela combinação de várias tecnologias que, por si só, já são inovadoras ou estão em constante evolução. Esse sistema se constitui pela integração de cultura celular em um

arcabouço altamente especializado, com química de superfície e mecânica definidas, permitindo a modelagem fenotípica da fisiologia rudimentar do órgão em um dispositivo microfluídico. Quanto à estrutura do dispositivo, ele pode conter matrizes com sensores ou microeletrodos que permitem medições funcionais e não invasivas no sistema. A depender de como são concebidos, podem favorecer o crescimento tridimensional das células em arranjos complexos. Do ponto de vista celular, essas plataformas podem ser combinadas com a tecnologia de iPSCs, que permite o desenvolvimento de modelos fenotípicos específicos do paciente de doenças raras (de Mello et al., 2019). Assim, a arquitetura de um órgão em chips recapitula a organização multicelular, a interface tecido-tecido, o microambiente físico-químico, a perfusão vascular e a inervação de órgãos humanos. Por outro lado, os biossensores permitem que esses dispositivos empreguem imagens de alta resolução em tempo real e análises não invasivas de atividades bioquímicas, genéticas e metabólicas de células vivas em um tecido funcional (Blumenrath et al., 2020).

Essa tecnologia permite, pela primeira vez, um entendimento sobre a atividade tissular ou de organoides de tecidos saudáveis e acometidos por doenças raras. Isso sem dúvidas abre portas importantes para pesquisa e tratamento de doenças raras.

Dispositivos para processos terapêuticos

Em uma lesão tecidual, além das células, existe uma considerável perda e alteração da MEC. Para desenvolver um material que contemple características semelhantes à da MEC do tecido, considerando o local de implantação, é imprescindível que o biomaterial apresente: (1) Biocompatibilidade – habilidade de um biomaterial em desempenhar uma resposta apropriada no receptor, ou seja, ter capacidade de adesão, crescimento e diferenciação celular para o reparo ou substituição do tecido, considerando uma aplicação específica; (2) Biodegradação/Biorreabsorção – quando há a decomposição do material que consiste na quebra de moléculas e sua dispersão, sem gerar eventos adversos como toxicidade no organismo, e pela biorreabsorção, ser eliminado por vias naturais (metabolismo, secreção ou excreção); (3) Propriedades mecânicas adequadas – condizentes com o local de destino, ou seja, que mimetizem as do tecido a ser substituído, reparado ou regenerado; (4) Suporte estrutural compatível–ao interagir com as células direcione o crescimento de células *in vitro* ou do tecido neoformado *in vivo*. Esse arcabouço pode ser de estrutura porosa, fibrosa ou composta por um hidrogel; e (5) Habilidade de interagir e transportar biomoléculas, tal como, fatores de crescimento específicos para indução de respostas celulares (Giorno & Santos Jr 2022; Lanza et al., 2020; Giorno et al., 2019; Santos Jr & Zavaglia, 2016; Langer & Vacanti, 2016, 1993; Vert et al., 2012; Williams, 2009). No caso de doenças raras, as características da alteração e as fragilidades tissulares locais também devem ser levadas em consideração.

Para atingir esses objetivos são necessários: (1) Estruturar um biomaterial com poros interconectados em sua estrutura, permitindo a vascularização e o fluxo de nutrientes, numa bioatividade; (2) Realizar testes *in vitro* de citotoxicidade, avaliar sua morfologia e bioquímica; (3) Otimizar o crescimento e a proliferação celular sobre os arcabouços em sistemas estáticos ou dinâmicos (biorreatores); e (4) Direcionar a diferenciação das células-tronco mesenquimais (MSCs) ou induzir o crescimento dos tecidos lesionados ao usar substâncias bioativas, como hormônios, fatores de crescimento e componentes da MEC (Giorno & Santos Jr 2022; Lanza et al., 2020; Giorno et al., 2019; Santos Jr & Zavaglia, 2016; Langer & Vacanti, 1993; Vert et al., 2012; Williams, 2009; Kommareddy et al., 2007). Em algumas situações, deve-se pensar em mecanismos de melhor integração do biomaterial ao tecido receptor, ou considerar a presença de moléculas bioativas no mesmo, sempre ponderando sobre as características particulares da lesão proveniente da doença rara.

A estrutura e a composição de um arcabouço são dois fatores importantes para seu desenvolvimento, podendo configurar-se na forma de filmes e membranas, malha fibrosa ou porosa; e no tipo de material utilizado (por exemplo, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(caprolactona) ou outro material). E, mimetizar a estrutura da MEC, tanto sua

estrutura quanto sua função, é um desafio. A pele é composta pela epiderme, camada mais externa da pele, com a presença de queratinócitos que conferem aderência entre si através de junções intercelulares; e pela derme que proporciona suporte e nutrientes para a epiderme. Através da interação via lâmina basal, a comunicação de ambas as camadas se dá pela formação de uma rede fibrosa de colágeno e elastina. É importante reforçar que o colágeno é uma das proteínas mais abundantes no corpo humano, desempenha um papel importante na estruturação da MEC e corresponde a cerca de 40% das proteínas (Giorno et al., 2019; Nyström & Bruckner-Tuderman, 2019, 2018; Chaudhari et al., 2016; Pereira et al., 2013). O colágeno também representa um material muito utilizado em engenharia de tecidos. Muitos tipos de arcabouços de colágeno são produzidos com essa proteína, visando o reparo e formação tecidual, em diferentes formas, como estruturas tridimensionais, filmes e membranas (Tonndorf et al., 2021; Giorno et al., 2019).

Apesar de existirem curativos comercializados no mercado, inclusive com colágeno em sua composição, estudos no desenvolvimento de materiais melhores e mais funcionais permanecem.

4. Considerações Finais

A engenharia de tecidos é uma metodologia importante e oferece uma oportunidade de tratamento a lesões teciduais que são de difícil resolução pelos métodos convencionais. O mesmo princípio pode ser aplicado a doenças raras. A formação de tecidos funcionais *in vitro* e sua posterior implantação em pacientes pode ser uma alternativa viável e que pode, de fato, trazer ganho de qualidade de vida a pacientes com doenças sem tratamento efetivo. Para tal, um profundo conhecimento sobre a fisiopatologia da doença se faz necessário.

Se faz imprescindível também um planejamento cuidadoso e criterioso para a fabricação, armazenamento e administração clínica do possível produto. Em doenças graves, como as genodermatoses tissulares, é possível identificar uma perspectiva terapêutica promissora, considerando a seriedade da condição e a necessidade urgente de tratamento; apesar da demanda significativa por mais estudos na área.

Finalmente, entendemos que, visando trabalhos futuros, uma boa alternativa para aplicação terapêutica da engenharia de tecidos em genodermatoses é o desenvolvimento de arcabouços, porosos ou fibrosos, baseados em componentes da matriz extracelular, principalmente colágeno e gelatina. Essas proteínas podem fornecer um bom substrato para crescimento e diferenciação celular *in vitro*, além de serem bem integradas ao tecido receptor *in vivo* e não despertarem rejeição imunológica. Em teoria, substratos com essas características podem ser promissores no tratamento de doenças raras de pele.

Agradecimentos

Os autores gostariam de agradecer ao Centro Brasileiro de Referência em Inovações Tecnológicas para Esportes Paralímpicos (CINTESP.Br), em Uberlândia, particularmente a divisão de apoio a doenças raras, que tem o apoio do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI).

Referências

- Aureliano, W. A. (2018). Trajetórias Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23(2), 369-379.
- Baudequin, T., & Tabrizian, M. (2018). Multilineage constructs for scaffold-based tissue engineering: A review of tissue-specific challenges. *Advanced Healthcare Materials*, 7(3), 1700734.
- Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I. L. C., Fine, J. D., Harper, N., Has, C., Magin, T. M., Marinkovich, M. P., Marshall, J. F., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Polson, R., & Heagerty, A. H. (2020). Epidermolysis bullosa. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-27.
- Bauer, J. W., Schmuth, M., & Bodemer, C. (2019). A focus on rare and undiagnosed skin diseases. *Experimental Dermatology*, 28(10), 1103-1105.
- Bich, L., Pradeu, T., & Moreau, J. F. (2019). Understanding Multicellularity: The Functional Organization of the Intercellular Space. *Frontiers in Physiology*, 18(10), 1170.

- Blumenrath, S. H., Lee, B. Y., Low, L., Prithviraj, R., & Tagle, D. (2020). Tackling rare diseases: Clinical trials on chips. *Experimental Biology and Medicine*, 245(13), 1155-1162.
- Brasil (2014). Ministério da Saúde. Portaria GM nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Diário Oficial de União 2014; https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html.
- Brasil (2016). Ministério da Saúde. Grupo de Trabalho Interinstitucional sobre órteses, próteses e materiais especiais (GTIOPME). Relatório Final. http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/07/Relatorio-Final-ver_sao-final-6-7-2015.pdf.
- Brasil (2017). Resolução de diretoria colegiada – RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017. Ministério da Saúde. https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2017/rdc0205_28_12_2017.pdf.
- Brasil (2021). Ministério da Saúde. Doenças raras. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente). <https://www.ciespi.org.br/media/files/fcea049a8ec4d511ecbe6e5141d3afd01c/fee42d8e6f62411ecbe6e5141d3afd01c/lei-no-14-154.pdf>.
- Chaudhari, A. A., Vig, K., Baganizi, D. R., Sahu, R., Dixit, S., Dennis, V., Singh, S. R., & Pillai, S. R. (2016). Future prospects for scaffolding methods and biomaterials in skin tissue engineering: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 1974.
- Cuminale, N. (2022). Doenças raras: Falta de tratamento aumenta em 21% custo anual por paciente. <https://futurodasauade.com.br/doencas-raras-falta-de-tratamento-aumenta-em-21-custo-anual-por-paciente/#:~:text=Ao%20comparar%20os%20custos%20de,de%20d%C3%B3lares%20para%20a%20sociedade>.
- de Mello, C. P. P., Rumsey, J., Slaughter, V., & Hickman, J. J. (2019). A human-on-a-chip approach to tackling rare diseases. *Drug Discovery Today*, 24(11), 2139-2151.
- El Hachem, M., Giancristoforo, S., & Diociaiuti, A. (2014). Inherited epidermolysis bullosa. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, 149(6), 651-662.
- European Commission (2021). Rare diseases. Retrieved September 27, 2022, from https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/steering-group/rare-diseases_en.
- Ferrari, S., Pellegrini, G., Matsui, T., Mavilio, F., & De Luca, M. (2006). Gene therapy in combination with tissue engineering to treat epidermolysis bullosa. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 6(4), 367-378.
- Fiori, F. C. B. C., Silvestre, M. C., Borges, C. B., Maciel, V. G., & Costa, M. B. (2011). Pênfigo foliáceo endêmico refratário na adolescência: sucesso terapêutico com imunoglobulina intravenosa. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(4, Suppl. 1), 133-136.
- Forbes, S. J., & Rosenthal, N. (2014). Preparing the ground for tissue regeneration: from mechanism to therapy. *Nature Medicine*, 20(8), 857-869.
- Giorno, L. P., Rodrigues, L. R., & Santos Jr, A. R. (2018). Métodos avançados para tratamento de queimaduras: uma revisão. *Revista Brasileira de Queimaduras*, 17(1), 60-65.
- Giorno, L. P., Rodrigues, L. R., & Santos Jr, A. R. (2019). Biomedical graft technologies: An overview. *Stem Cell Research and Therapeutics*, 4, 135-141.
- Giorno, L. P., Rodrigues, L. R., & Santos Jr, A. R. (2022). Characterization and in vitro analysis of a poly(ϵ -caprolactone)–gelatin matrix produced by rotary jet spinning and applied as a skin dressing. *Polymer Bulletin*, 79, 9131-9158.
- Giorno, L. P., & Santos Jr, A. R. (2022). Skin: Injury, repair and tissue engineering. In: Berhart, L.V. (Ed.). *Advances in Medicine and Biology*, New York: Nova Science Publisher, 190, 1-85.
- Gürtler, T. G. R., Diniz, L. M., & Souza Filho, J. B. (2005). Epidermólise bolhosa distrófica recessiva mitis: relato de caso clínico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80(5), 503-508.
- Haendel, M., Vasilevsky, N., Unni, D., Bologa, C., Harris, N., Rehm, H., Hamosh, A., Baynam, G., Groza, T., McMurry, J., Dawkins, H., Rath, A., Thaxon, C., Bocci, G., Joachimiak, M. P., Köhler, S., Robinson, P. N., Mungall, C., & Oprea, T. I. (2020). How many rare diseases are there? *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(2), 77-78.
- Hans-Filho, G., Aoki, V., Bittner, N. R. H., & Bittner, G. C. (2018). Fogo selvagem: endemic pemphigus foliaceus. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(5), 638-650.
- Jiang, Z., Li, N., Zhu, D., Ren, L., Shao, Q., Yu, K., & Yang, G. (2021). Genetically modified cell sheets in regenerative medicine and tissue engineering. *Biomaterials*, 275, 120908.
- Kommareddy, S., Shenoy, D. B., & Amiji, M. M. (2007). Gelatin nanoparticles and their biofunctionalization. In: Challa, S. S., Kumar, R. (eds), *Nanotechnologies for the life sciences*, 1. Biofunctionalization of Nanomaterials. Weinheim: Wiley, 330- 352.
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260, 920-926.
- Langer, R., & Vacanti, J. P. (2016) Advances in tissue engineering. *Journal of Pediatric Surgery*, 51(1), 8-12.
- Lanza, R. P., Langer, R. S., & Vacanti, J. (2020). *Principles of Tissue Engineering*; (5a ed.), Elsevier/Academic Press.
- Lapteva, L., Vatsan, R., & Purohit-Sheth, T. (2018). Regenerative medicine therapies for rare diseases. *Transl. Sci. Rare. Dis.*, 3(3-4), 121-132.

- Nyström, A., & Bruckner-Tuderman, L. (2018). Injury- and inflammation-driven skin fibrosis: The paradigm of epidermolysis bullosa. *Matrix Biology*, 68-69, 547-560.
- Nyström, A., & Bruckner-Tuderman, L. (2019). Matrix molecules and skin biology. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 89, 136-146.
- Oliveira, C. C. (2022) Artigo aborda as características e os desafios das doenças raras. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Retrieved September 27, 2022, from <https://portal.fiocruz.br/noticia/artigo-aborda-caracteristicas-e-os-desafios-das-doencas-raras>.
- Perić Kačarević, Ž., Rider, P., Alkildani, S., Retnasingh, S., Pejakić, M., Schnettler, R., Gosau, M., Smeets, R., Jung, O., & Barbeck, M. (2020). An introduction to bone tissue engineering. *International Journal of Artificial Organs*, 43(2), 69-86.
- Pereira, R. F., Barrias, C. C., Granja, P. L., & Bartolo, P. J. (2013). Advanced biofabrication strategies for skin regeneration and repair. *Nanomedicine*, 8, 603-621.
- Pinto, M., Madureira, A., Barros, L. B. P., Nascimento, M., Costa, A. C. C., Oliveira, N. V., Albernaz, L., Campos, D. S., Horovitz, D. D. G., Martins, A. J., & Moreira, M. C. N. (2019) Cuidado complexo, custo elevado e perda de renda: o que não é raro para as famílias de crianças e adolescentes com condições de saúde raras. *Cadernos de Saúde Pública*, 35(9), e00180218.
- Sampaio, M. C. A., Oliveira, Z. N. P., & Miguelez, J. (2007) Diagnóstico pré-natal das genodermatoses. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 82(4), 353-358.
- Santos Jr, A. R., & Zavaglia, C. A. C. (2016). Tissue Engineering Concepts. In: Hashmi, S. (Ed.), *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*, Oxford: Elsevier, 1-5.
- Tonndorf, R., Aibibu, D., & Cherif, C. (2021). Isotropic and anisotropic scaffolds for tissue engineering: Collagen, conventional, and textile fabrication technologies and properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 9561.
- Trajman, A. (2019). Doenças raras: quem paga qual conta? *Cadernos de Saúde Pública*, 35(9), e00145719.
- USA. U.S. Government Printing Office. 107th Congress Public Law 280 (2002). To amend the Public Health Service act to establish an office of rare diseases at the National Institutes of Health, and for other purposes. In: Rare Diseases Act of 2002. <https://www.congress.gov/107/plaws/publ280/PLAW-107publ280.pdf>.
- Vert, M., Doi, Y., Hellwich, K.-H., Hess, M., Hodge, P., Kubisa, P., Rinaudo, M., & Schué, F. (2012). Terminology for biorelated polymers and applications (IUPAC Recommendations 2012). *Pure and Applied Chemistry*, 84, 377-410.
- Williams, D. F. (2009). On the nature of biomaterials. *Biomaterials*, 30, 5897-5909.
- Zavaglia, C. A. C., & Silva, M. H. P. (2016). Feature Article: Biomaterials. In: Hashmi, S. (Ed.), *Reference Module in Materials Science and Materials Engineering*. Elsevier, 1-5.