



biotech

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE BIOTECNOLOGIA

TERAPIA GÊNICA

A medicina do futuro já começou



Hemofilia e câncer são alvo das pesquisas em andamento no exterior

Depois de desenvolver uma bactéria geneticamente modificada para produzir insulina humana, a biotecnologia está dando passos significativos no campo da terapia gênica. A técnica, que será usada no tratamento de doenças hereditárias, consiste na introdução de um gene funcional na célula humana para substituir o gene defeituoso.

Até março deste ano, havia, só nos

Estados Unidos, 558 protocolos de terapia gênica em humanos para todas as enfermidades, 42 dos quais na área cardiovascular. “Embora ainda não esteja padronizada como uma terapia para ser incorporada rotineiramente como tratamento, sabe-se que, em caráter experimental, doenças como câncer, aids e deficiências genéticas já vêm sendo contempladas por esses estudos em várias partes do mundo”,

afirma o médico Luís Henrique Wolff Gowdak, do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (Incor), de São Paulo.

Segundo a pesquisadora Alexandra Patrícia Zilli Vieira, que é farmacêutica-bioquímica da Fundação Zerbini e doutoranda da Unifesp/Incor, atualmente 5% das crianças do planeta nascem com alguma moléstia hereditária ou congênita e quase 40% dos adultos são geneticamente predispostos a ter males comuns – a exemplo de câncer, diabetes e doenças do coração – durante a vida. Em países desenvolvidos, as doenças genéticas respondem por 25% das mortes antes do primeiro ano de vida e por 23% entre o primeiro e o quarto ano de vida.

Como o Projeto Genoma já mapeou o código genético do ser humano e os nossos genes terão suas funções identificadas dentro dos próximos 20 anos, a expectativa é de que os mecanismos genéticos de cada uma das doenças também estejam descritos até lá. A medicina se tornará, então, mais preventiva e as terapias, mais eficientes. Os distúrbios que surgem de mutações em um único gene encabeçam a lista dos principais candidatos a serem beneficiados pela terapia gênica.



CACALIO KFOURI

Técnica consiste em trocar gene defeituoso por gene sadio



VEJA MAIS

TASSO MARCELO / AE



Confira, nas páginas seguintes, os avanços da biotecnologia na medicina.

PROCESSO

Como um transplante microscópico

Um dos desafios é fazer o “gene transplantado” agir corretamente

Eliminar da célula o gene defeituoso, causador da doença, e inserir no lugar dele outro saudável. O conceito da terapia gênica é bem objetivo, embora não esconda a complexidade por trás do nome. Como exatamente proceder a essa substituição?

Não pode ser por meio de microagulhas, tampouco de reações químicas. A melhor maneira de “entrar” na célula humana é através dos vírus, que têm sido utilizados pelos cientistas como meio de transporte. O vetor viral leva o material genético, contendo gene humano terapêutico, para dentro da célula-alvo. Então, o produto desse gene, ou seja, uma proteína funcional, restabelece a célula a seu estado normal – o que, teoricamente, representaria a cura da doença.

Na prática, a ciência tenta tirar vantagem da extraordinária capacidade que o vírus possui de infectar a célula do homem. “Mas, no caso da terapia gênica, o genoma do vírus também é modificado para a remoção dos genes causadores de doença”, ressalta a farmacêutica-bioquímica da Fundação Zerbini e doutoranda da Unifesp/Incor, Alexandra Patrícia Zilli Vieira.

As pesquisas vêm progredindo rapidamente. No entanto, os estudos clínicos em desenvolvimento ao redor do mundo ainda não conseguiram transpor duas barreiras fundamentais.

A primeira diz respeito a uma possível resposta imune desencadeada por um objeto estranho introduzido no organismo. Uma vez dentro do paciente, desconfia-se que o vírus – mesmo que geneticamente modificado –

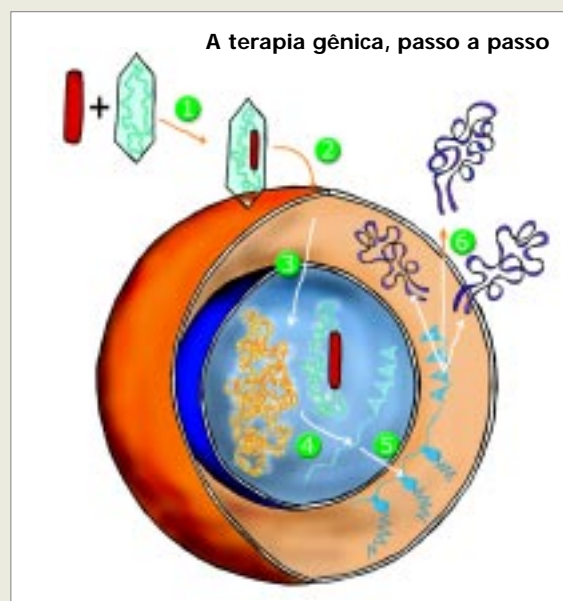
possa readquirir a habilidade de se replicar e de infectar o indivíduo.

Segundo ponto: ainda que o DNA seja transportado corretamente, o gene saudável terá mesmo capacidade de responder às necessidades da célula? Para os cientistas, a chave do sucesso é saber como fazer que ele atue e termine de atuar na hora exata. Até o momento, verificou-se que ou o gene se desliga muito rápido ou fica em funcionamento constante, precisando ser desativado.

O problema é que, com a reprodução incontrolada, existe a possibilidade de a célula dar origem a um tumor cancerígeno.

OS PRINCIPAIS OBSTÁCULOS

- Replicação do vetor viral
- Resposta imune do vetor viral
- Reprodução celular incontrolada, com risco de câncer
- Incapacidade de o gene implantado responder ao organismo



1. Inserção do gene num vetor
2. Contato do vetor com a célula
3. Transporte do gene até o núcleo da célula
4. Transcrição do RNAm por meio do gene
5. Tradução do RNAm em proteína
6. Expressão citoplasmática da proteína

BREVES



Diabete revertida

De acordo com artigo publicado no *Journal of Clinical Investigation*, pesquisadores espanhóis conseguiram reverter a diabete tipo 1 em camundongos geneticamente modificados por meio da produção de uma proteína relacionada com a fabricação da insulina. O sucesso da pesquisa abre caminho para que o desenvolvimento de uma terapia gênica para tratar a doença seja possível. (Fonte: *Journal of Clinical Investigation*)
http://www.cib.org.br/em_dia.php?ID=112



Tumor sem suprimento

Depois de inserirem um gene em células dos vasos sanguíneos de camundongos, cientistas da Califórnia observaram uma redução intensa do câncer nesses animais. O experimento se baseou na idéia de restringir o suprimento de nutrientes para os tumores e levá-los à morte por inanição. Afinal, o gene foi inserido por uma nanopartícula, injetada no organismo, que se dirige apenas aos vasos que o câncer forma para crescer e se disseminar. (Fonte: *Revista Science*, julho de 2003)
http://www.cib.org.br/em_dia.php?ID=113



Centro de TG no Brasil


A Escola Paulista de Medicina – Unifesp inaugurou, no fim de julho, o Centro Interdisciplinar de Terapia Gênica, um dos primeiros do gênero na América Latina. Inicialmente, suas pesquisas estarão voltadas para o tratamento de pacientes que sofrem de isquemia e câncer, assim como para o desenvolvimento de vacinas obtidas de DNA e da geração de vírus recombinantes que possam atuar como vetores de transferência gênica. (Fonte: *Jornal da Unifesp*, 2003)
http://www.cib.org.br/em_dia.php?ID=114



Leia mais sobre estes assuntos:
www.cib.org.br

Norte-americanos lideram pesquisas em terapia gênica

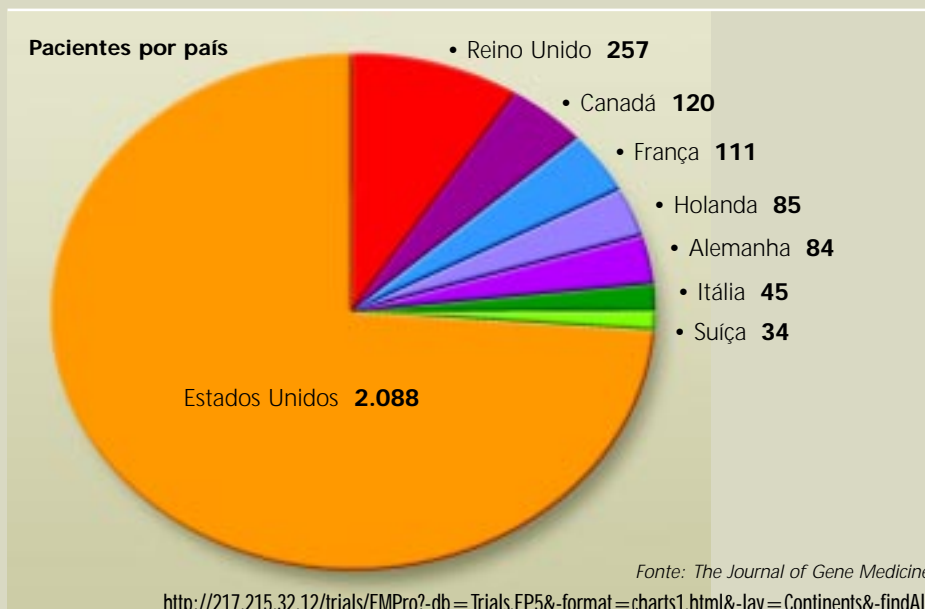
PELO MUNDO

 Só nos Estados Unidos os estudos clínicos abrangem mais de 2 mil pacientes

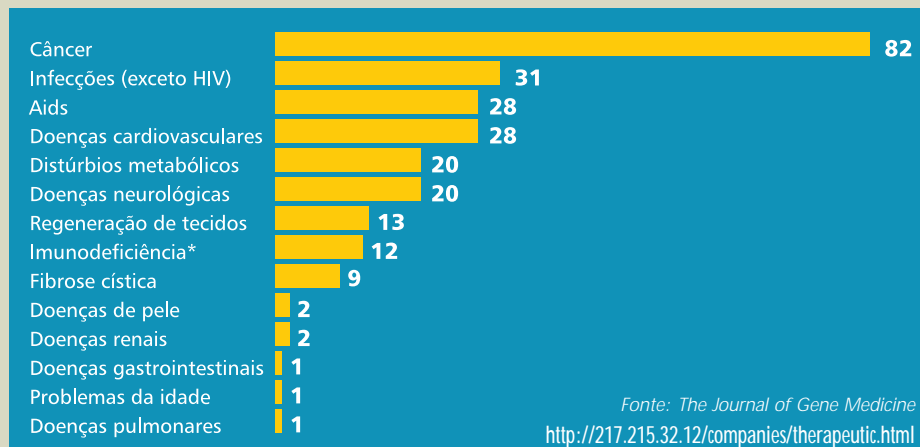
Nenhum tipo de terapia gênica está comercialmente liberada mundo afora. Mas, segundo levantamento do *Journal of Gene Medicine*, foram aprovados até hoje 636 protocolos pelos cinco continentes.

Nos Estados Unidos, sob supervisão do Food and Drug Administration (FDA), as pesquisas clínicas avançam a todo vapor, envolvendo exatos 2.088 pacientes. “O FDA quer ter absoluta certeza de que os produtos são os mais seguros possíveis e de que as pessoas em estudos e as que eventualmente receberem terapia gênica não serão prejudicadas”, comenta a farmacêutica-bioquímica da Fundação Zerbini e doutoranda da Unifesp/Incor, Alexandra Patrícia Zilli Vieira.

Os norte-americanos são seguidos nesse ranking pelo Reino Unido, que mantém em suas pesquisas 257 pacientes, e pelo Canadá, com 120.



Áreas de tratamento pesquisadas em todo o planeta



*Imunodeficiência e desordens hematológicas

O que diz a lei brasileira

No Brasil, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), ligada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), responde pela vigilância de protocolos relacionados com a terapia gênica, assim como por todos os demais estudos envolvendo o ser humano. “Trata-se de uma instituição multidisciplinar, que se debruça sobre as questões farmacológicas e indígenas e,

agora, sobre a terapia gênica”, explica a secretária-executiva da Conep, Corina Bomtempo. Na prática, as poucas pesquisas brasileiras nesse campo são regidas pela Resolução nº 196/96, do CNS. Como tais estudos ainda se encontram em estágio embrionário no País, em comparação com o que se faz no exterior, não há, por enquanto,

nenhuma norma específica para a terapia gênica. O que existe sobre o assunto é um documento, atualmente em fase de redação, que deve estar pronto até o fim do ano. “Queremos envolver a sociedade e a comunidade científica com as normas éticas de estudos com seres humanos”, justifica Corina. “Assim, quando a Conep tiver uma posição legal, todos serão consultados.”



FALE COM O CIB

Se você tem sugestões de temas a serem abordados nas próximas edições, entre em contato conosco. E-mail da redação: faleconosco@cib.org.br
 Endereço: R. André Ampère, 34 - Unidade 12 - Brooklin Paulista - São Paulo - CEP: 04562-080

Êxito nos testes com animais



Tratamento se mostrou eficiente no combate à doença arterial periférica

Entre 1997 e 2000, o médico Luís Henrique Wolff Gowdak, do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (Incor), de São Paulo, participou de uma pesquisa, nos Estados Unidos, promovida pelo National Institutes of Health, a respeito da aplicação da terapia gênica para solucionar problemas de insuficiência arterial periférica na região das pernas e do coração – o mesmo tema da tese de doutorado de Gowdak, que ele defendeu na USP. “A terapia nasceu para otimizar o que a natureza já faz, mas de forma insuficiente”, assinala o médico.

O procedimento, feito em caráter experimental em ratos e coelhos, consistia em realizar uma modificação genética no adenovírus, causador do resfriado, que passou a ser utilizado como um vetor de transferência gênica. O objetivo era possibilitar que o vírus modificado levasse, às regiões afetadas pela isquemia, o gene codificador da proteína responsável pelo crescimento vascular.

Segundo Gowdak, em animais o vírus alterado perde a capacidade de replicação, o que o impede de provocar doenças. “No lugar dessa propriedade, ele passa a ser o portador do gene que

vai impulsionar o crescimento dos vasos sanguíneos, fazendo com que a circulação volte a ser eficiente”, explica o médico.

Uma vez que esse vírus não se multiplica, continua Gowdak, os mecanismos de defesa o eliminam naturalmente, como se fosse uma infecção leve, limitando a produção do fator de crescimento vascular e impedindo que sua multiplicação indiscriminada cause problemas para o organismo.

A pesquisa, que foi publicada na revista norte-americana *Circulation*, em agosto de 2000, mostrou que essa forma terapêutica é eficaz na indução de novos vasos sanguíneos, o que melhora a circulação, e pode até ser usada para evitar a amputação de membros, quando for aplicada a casos clínicos.

O melhor de dois mundos

A união das terapias gênica e celular pode ser uma alternativa para a cura de várias doenças

Após obterem resultados animadores em uma pesquisa que usa a terapia celular como alternativa para pacientes com obstrução coronariana que não podem receber pontes de safena em todas as artérias, há três anos pesquisadores do Incor, de São Paulo, se dedicam a um estudo que busca reunir elementos das terapias celular e gênica para o tratamento de doenças cardiovasculares. “Queremos unir o melhor dos dois mundos”, destaca o médico Luís Henrique Wolff Gowdak, explicando que a idéia é proceder a uma modificação genética numa célula

do próprio paciente para que esta solucione o distúrbio em questão.

A principal vantagem da terapia é que ela acaba com a necessidade de utilização de um vírus como vetor, eliminando os riscos de infecção, mutagênese, crescimento vascular a distância e inativação do vírus pela produção de anticorpos, entre outros.

No caso do problema de estimulação ao crescimento vascular, pode-se transformar um conjunto de células do indivíduo afetado, de modo que elas passem a superexpressar o fator de crescimento de vasos sanguíneos, agindo como uma pequena fábrica

de tal substância. “Com isso, o processo de crescimento, que levaria algumas semanas, fica acelerado porque a célula está ‘turbinada’”, esclarece o médico.

Essa modalidade de tratamento para doenças cardiovasculares já tem sido adotada em vários lugares do mundo, mas também em caráter experimental. “Visamos à solução de um problema biológico específico por meio das novas opções terapêuticas, a terapia gênica e a terapia celular, ou, ainda, pela combinação das duas”, sustenta Gowdak. “Embora em fase inicial, trata-se de uma proposta muito atraente”, completa.



Momento em que o cirurgião, o Prof. Dr. Sérgio Almeida de Oliveira, do Incor, injeta as células-tronco no miocárdio



sobre biotecnologia e seus benefícios, aumentando a familiaridade de todos os setores da sociedade com o tema. É meta do CIB, também, estabelecer-se como fonte de informações para jornalistas, pesquisadores, empresas e instituições interessadas em biotecnologia. Para tanto, possui um grupo de conselheiros, formado por cientistas e especialistas de diversas áreas de atuação.

• Veja mais informações no nosso site: www.cib.org.br

www.cib.org.br



Coordenação geral	Eugênio Araújo
Editor executivo	Antonio Celso Villari
Editor médico	Dr. Paulo Augusto de Almeida Junqueira
Conselho editorial	Dr. Luis Henrique Wolff Gowdak Alexandra Patricia Zilli Vieira
Colaboradores	Débora Marques Guilherme Sierra Tatiana Engelbrecht
Gerência Técnica	Vinicius Carvalho
Fotografia / coordenação	Cacalo Kfourri
Designer gráfico	Sérgio Brito
Apoio operacional	Jacqueline Ambrósio