

# **Novas Tecnologias na Genética Humana:**

---

## **Avanços e Impactos para a Saúde**

Maria Celeste Emerick  
Karla Bernardo Mattoso Montenegro  
Wim Degrave

**2007**

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
Tiragem 1ª edição: 2.100 exemplares

**Distribuição e informações:**

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

Projeto Ghente/GESTEC-NIT/Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Av. Brasil, 4365 – Castelo Mourisco – Salas. 01,03 e 06 – Mangunhos

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21040-360 – Tel: (21) 38851721/1731/163-3

Email: ghente@ghente.org - Home page: <http://www.ghente.org>

Administrador e Webmaster Projeto Ghente – Leonardo Silva Leite

**Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde**

Organização: Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro e Wim Degrave

Edição: Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Colaboração: Leonardo Silva Leite e Marcos Lins Langenbach

Projeto Gráfico: Capa: Adriana Montenegro. Desenho e pintura, com apropriação de “O homem vitruviano”, Leonardo da Vinci.

Diagramação: Antonielle Nunes e Impressão: Edil Artes Gráficas

---

**Seminário: Células-Tronco: Possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil (Maio de 2006)**

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e CESUPA

Comissão Organizadora: Eliane Moreira (CESUPA), Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Marlene Braz (IFF), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Maria Helena Lino (FIOCRUZ), Wim Degrave (FIOCRUZ)

**Seminário: Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde (Março de 2007)**

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e OPAS

Comissão Organizadora: Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Silvio Valle (FIOCRUZ), Wim Degrave (FIOCRUZ)

**Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ**

N936 Novas tecnologias na genética humana : avanços e impactos para a saúde / organizadores Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro [e] Wim Degrave. – Rio de Janeiro : [GESTEC-Nit], 2007. 252 p.

Projeto Ghente/GESTEC-Nit.

1. Genoma humano. 2. Células-Tronco. 3. Farmacogenética. 4. Bioética. 5. Nanobiotecnologia. 6. Terapia gênica. 7. Biotecnologia – Patentes. I. Emerick, Maria Celeste. II. Montenegro, Karla Bernardo Mattoso. III. Degrave, Wim.

CDD: 611.0181663

# Farmacogenética: Novas Tecnologias

**Wim Degrave**

*Coordenador de fomento e infra-estrutura da Vice-presidência de pesquisa e desenvolvimento tecnológico da Fiocruz e Co-coordenador do Projeto Ghente*

O projeto genoma humano, lançado no início dos anos 90, visava determinar o código genético completo do ser humano. Não de um único indivíduo, mas analisando cromossomas de vários indivíduos, obtendo assim um código genético consenso (“médio”) destas pessoas. Isto não parecia um assunto tão importante, mesmo sabendo que os seres humanos, individualmente, diferem em cerca de 0,1 % do seu código genético total. Vale à pena ressaltar que, segundo Pena e colaboradores, a variação entre indivíduos humanos é maior (0,1%) que a variação que possa ser atribuída a aspectos raciais (~0,02%).

Logo no início deste projeto genoma humano, começou-se a reconhecer que a variação genética humana era um fator importante em muitos estudos, e deu-se o início ao mapeamento mais sistemático destas variações pontuais em diversas áreas do genoma, como em genes chave. A detecção de mutações em genes codificadores para enzimas metabólicas ou estruturais foi ampliada rapidamente para detectar causas moleculares para muitas doenças “hereditárias” ou de distúrbios metabólicos em geral. Isto é importante no desenvolvimento de diagnósticos, mas também como passo inicial para o tratamento destas doenças. Exemplos destas iniciativas são a reposição enzimática, texto de Rogério Vivaldi, neste capítulo, ou futuramente a terapia gênica, como explicitado no texto de Juan Llerena Jr, no capítulo relacionado a Terapia Gênica.

Atualmente há diversos projetos que mapeiam as regiões e as variações genômicas entre seres humanos. Alguns destes projetos visam analisar a evolução do *Homo sapiens* e seus ancestrais, outros estudam a dispersão dos humanos nos continentes ao longo da história da humanidade. Muitos estudos se concentram em estabelecer a relação entre mutações, defeitos gênicos e a sua manifestação como malformações ou doenças metabólicas, ou entre mutações e a susceptibilidade a certas doenças ou mesmo à infecção com agentes infecciosos. As mutações pontuais no genoma (na parte codante para proteínas, quando resultam em mudanças de aminoácidos, ou em regiões regulatórias, impactando na expressão gênica) são chamadas SNP (pronuncie-se “snips”) de Single Nucleotide Polymorphism.

Foi notado também que os SNPs podem ser responsáveis pelas variações observadas em susceptibilidade a fármacos ou no aparecimento de efeitos colaterais durante tratamento. De fato, os indivíduos reagem de forma diferenciada à ação de medicamentos. Há, claro, a variação de peso, constituição, nutrição, biorritmo e outros fatores ambientais. Mas há um número crescente de casos documentados aonde fatores genéticos contribuem na modulação da reação individual a fármacos, aumentando ou diminuindo a eficácia dos mesmos ou aspectos de toxicidade. O impacto econômico sobre o sistema de saúde é também importante porque a ineficácia ou toxicidade resulta, segundo estimativas internacionais, em um número grande de mortes e internações prolongadas devido a efeitos adversos. Um estudo feito nos Estados Unidos estimava que cerca de 2.2 milhões de casos com efeitos adversos sérios com medicamentos ocorreram no ano 1994, resultando em até 100.000 mortes. A farmacogenômica estuda a influência da estrutura e da expressão genômica sobre a reação individual a fármacos, e a farmacogenética tem como objetivo aperfeiçoar terapias e personalizar tratamento, onde possível. Um exemplo clássico de farmacogenética é a determinação das variações no gene de N-acetyltransferase identificando se um indivíduo pertence ao grupo de “acetiladores” rápidos ou lentos. Isto influencia de forma importante a meia vida no sangue de fármacos como isoniazida no tratamento de tuberculose, ou de procainamida, no tratamento de arritmias cardíacas. A análise dos SNPs relevantes de cada paciente individualmente pode indicar o melhor curso de tratamento, e o tipo e a dose mais adequada dos remédios. Este diagnóstico provavelmente será feito com um tipo de microchip de DNA, num futuro próximo. Um outro exemplo é o grupo de genes para citocromo P450 (CYP450), que constituem uma família de enzimas ativas no fígado. É bem conhecido que muitos medicamentos são metabolizados no fígado, e cerca de 30% tem a sua meia vida no sangue influenciada por estas enzimas. Entre os remédios psicotrópicos, 80% são metabolizados pelos genes CYP450. Portanto, mutações nestes genes resultando em uma maior ou menor capacidade de metabolizar estas remédios, podem provocar super- ou sub-dosagem. Testes para o diagnóstico molecular destas mutações estão sendo introduzidos no mercado agora. Não há dúvida que a medicina personalizada terá um espaço crescente no futuro próximo. Entretanto, é de suma importância que estes benefícios estejam ao alcance de todos.