

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 – Manguinhos

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

Exemplos de relevância clínica na Farmacogenética

Rita Estrela

Assistente de Pesquisa da CPQ/Instituto Nacional do Câncer

A variabilidade inter-individual na resposta aos fármacos é atualmente o maior problema na prática clínica e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. De fato, considerando o uso de uma dose padrão para um determinado medicamento podemos observar que os pacientes tratados vão, muitas vezes, se distribuir em grupos distintos: os que apresentam a resposta esperada, aqueles que não respondem ao tratamento, os que respondem parcialmente ou ainda aqueles que experimentam reação adversa ao medicamento.

Cada indivíduo é o produto da interação de seus genes e o ambiente onde vive. As variações observadas na resposta a um fármaco podem ser decorrentes de vários fatores como patologias, idade, fatores ambientais e genéticos. Considerando que os fatores genéticos podem contribuir fortemente na resposta individual aos fármacos, as pesquisas na área de farmacogenética (FG) têm aumentado o interesse por parte dos médicos, pesquisadores e da indústria farmacêutica, refletindo num rápido aumento do número de publicações nesta área.

Na verdade, a farmacogenética é uma ciência relativamente jovem e teve seu início na década de 50, quando pesquisadores constataram que algumas reações adversas poderiam ser causadas por variações na atividade de uma enzima. Por exemplo, no estudo de Werner Kalow (1957), o relaxamento muscular prolongado após o uso de succinilcolina durante a anestesia foi explicado por uma deficiência herdada nas colinesterases plasmáticas.

A farmacogenética evoluiu muito nas últimas cinco décadas, também chamada mais recentemente por alguns autores de farmacogenômica, e tem como sua maior promessa contribuir na individualização terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo e na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que regulam a farmacocinética e a farmacodinâmica. Contudo, é preciso que tenhamos em mente que a resposta farmacológica é altamente complexa. Alguns poucos objetos de pesquisa da FG têm características predominantemente monogênicas ou Mendelianas, ou seja, os polimorfismos são de alta penetração, e a relação genótipo-fenótipo é forte. Na verdade, a maior parte dos efeitos observados na FG é um somatório de diversos eventos. Provavelmente,

por este motivo, ainda hoje os estudos de maior relevância clínica são aqueles em que um único gene polimórfico está envolvido diretamente na resposta ao fármaco. Um exemplo clássico é o polimorfismo genético relacionado ao metabolismo do fármaco anti-hipertensivo debrisoquina, que foi o primeiro descrito para um gene da superfamília *CYP*. Um polimorfismo genético no loco do gene *CYP2D6* afeta 5-10% da população Caucasiana e é responsável por uma atividade reduzida da debrisoquina hidroxilase.

Apesar da incontestável importância da FG, em poucos casos, os pacientes são submetidos a testes genéticos antes da prescrição e administração de fármacos. Na quimioterapia da leucemia linfoblástica aguda, a administração de 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e azatioprina podem causar severa toxicidade hematológica e até levar ao óbito aqueles pacientes que possuem variantes não-funcionais de tiopurina metil transferase (TPMT). A TPMT é a principal enzima responsável pela inativação de tiopurinas. Pacientes com alterações genéticas que levam à deficiência de TPMT acumulam níveis excessivos do nucleotídeo tioguanina após receberem doses padrões de tiopurinas. Neste caso, a genotipagem e/ou o ensaio de funcionalidade da proteína podem ser feitos para determinar a capacidade do paciente de metabolização dos quimioterápicos. Esta já é uma prática padronizada em alguns centros de tratamento de câncer como o St. Jude's Children Research Hospital (Memphis, TN, USA).

Existe uma série de polimorfismos genéticos de relevância farmacológica, mas que não justificam totalmente a variabilidade dos indivíduos frente a um determinado fármaco. Isto se deve ao fato de que a maioria dos medicamentos passa por diversas etapas até chegarem ao seu alvo, e que, portanto várias proteínas e/ou enzimas (enzimas metabolizadoras, transportadores de membrana e receptores) vão interferir no resultado final do tratamento. Por exemplo, o tratamento com os fármacos antiretrovirais (ARVs) é caracterizado pela variabilidade na resposta, tanto em termos de eficácia quanto de toxicidade. No caso dos ARVs do tipo inibidores de protease (lopinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir e indinavir) existem algumas vias que podem influenciar em sua cinética. Esses fármacos são metabolizados pelas enzimas *CYP3A4* e *CYP3A5*, além disso, são substratos para os transportadores transmembrana *ABCB1*, *ABCC1* e *ABCC2*. Então, para estes fármacos a avaliação FG é muito mais complexa, já que todos esses genes são altamente polimórficos e podem estar envolvidos na resposta.

Desta forma, transportar as pesquisas farmacogenéticas com o intuito de melhorar as terapias vai necessitar de um maior número de estudos avaliando múltiplos genes que estão envolvidos com determinado tratamento farmacológico. Entretanto, apesar do uso ainda restrito da FG na prática clínica, é possível que a sua aplicação venha crescer nos próximos anos com o desenvolvimento de novas ferramentas de pesquisa.

Referências

- Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM., Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet.* 2003 Dec; 4(12):937-47.
- Ma MK, Woo MH, McLeod HL., Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Nov 1; 59(21):2061-9.
- Meyer UA., Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1667-71.
- Meyer UA., Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 2004 Sep; 5(9):669-76.
- Mancinelli L, Cronin M, Sadée W., Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci.* 2000; 2(1):E4.
- Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE, Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina, Ribeirão Preto,* 39 (4): 515-21, out./dez. 2006.
- Roses AD., Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature.* 2000 Jun 15; 405(6788):857-65.
- Boffito M, Winston A, Owen A., Host determinants of antiretroviral drug activity. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Dec; 18(6):543-9.
- Reis M, Santoro A, Suarez-Kurtz G., Thiopurine methyltransferase phenotypes and genotypes in Brazilians. *Pharmacogenetics.* 2003 Jun; 13(6):371-3.
- KALOW, W. Pharmacogenetics and personalized medicine, *Fundam Clin Pharmacol,* v. 16, p. 337, 2002.