

Perspectivas da Genômica na Medicina do Século XXI

Genomic Perspectives in the Medicine of XXI Century

Samuel Goldenberg

Instituto Carlos Chagas (ICC-FIOCRUZ) e Instituto de Biologia Molecular do Paraná; Curitiba, PR, Brasil

As ciências médicas e biológicas passaram a ter um componente importante na geração de novos conhecimentos a partir do final do século XX graças ao desenvolvimento das tecnologias que permitiram a determinação das sequências nucleotídicas de diferentes genomas. O nascimento da genômica e o desenvolvimento de disciplinas relacionadas a ela permitem o estudo minucioso dos mecanismos primários envolvidos na regulação da expressão gênica e na análise de polimorfismos associados à expressão fenotípica.

A Genômica pode ser conceituada como o estudo da estrutura, função e interações do conjunto de genes de um organismo. No caso da saúde humana, a abordagem holística da genômica tem o potencial de gerar novos conhecimentos sobre as doenças através da compreensão dos mecanismos básicos de funcionamento da célula normal, diagnóstico, tratamento e desenvolvimento de novos tratamentos e drogas. A ciência genômica compreende várias disciplinas, tais como genômica funcional, proteômica, metabolômica etc. Desta maneira, surge a “Genômica Médica” que integra estes conhecimentos buscando compreender como variações no genoma influenciam na susceptibilidade a doenças, diagnóstico e prognóstico de tratamento e resposta a tratamento.

O grande volume de dados gerados requer grande capacidade de processamento não apenas em “hardware”, mas também em “software”. O desenvolvimento recente da genômica acarretou no desenvolvimento de uma importante área de apoio que é a bioinformática. A genômica caracteriza-se por realizar análises globais, trabalhando, portanto, com um grande número de dados e variáveis. A consequência é que a bioinformática é uma área do conhecimento em expansão sendo essencial para todas as áreas da genômica, incluindo a genômica médica.

Mais recentemente, com o advento de novos instrumentos de alta performance para o sequenciamento de nucleotídeos e a redução de custos operacionais, podemos imaginar que em breve cada indivíduo poderá carregar consigo um “chip” contendo a sequência do seu genoma. Tal realidade permite antever o grande desenvolvimento da farmacogenômica, que é o estudo de como cada indivíduo reage a um medicamento

ou o estudo de como os genes que interagem em um indivíduo determinam uma resposta a drogas. Os estudos genômicos deverão permitir um melhor e mais amplo mapeamento dos polimorfismos existentes no genoma humano e a consequente associação dos mesmos à susceptibilidade a doenças.

Os progressos na área de genômica médica têm sido enormes e neste início do século XXI um passeio pela área exigiria a redação de um compêndio. Estes enormes avanços tornam difícil a previsão exata dos benefícios da genômica às ciências médicas.

O que se pode antever é que os benefícios serão enormes na medicina, pois poderemos prever o risco dos indivíduos desenvolverem, por exemplo, uma doença complexa, possibilitando o tratamento preventivo. Neste sentido, os tratamentos serão dirigidos a cada indivíduo com base na informação contida em seu genoma. A farmacogenômica deverá ser uma área de grande desenvolvimento. Outra área em que se imagina um maior crescimento é a de diagnóstico, tanto ligado à genética epidemiológica como ligado à detecção de patógenos.

No final do século XX, com o advento dos diferentes projetos genoma, houve a necessidade de desenvolvimento de ferramentas que permitissem a determinação da função dos genes de função desconhecida, na verdade, majoritários quando comparados aos genes de função conhecida. Uma destas ferramentas são os microarranjos de DNA (biochips). Os microarranjos consistem da representação de um genoma através da aplicação de um conjunto representativo de genes de um organismo em uma superfície rígida (por exemplo, uma lâmina de vidro). Assim, através das técnicas de hibridação de ácidos nucleicos marcados com fluoróforos distintos, podemos identificar o conjunto de genes expressos ao longo do tempo ou sob diferentes condições experimentais, mimetizando o programa de expressão gênica que ocorre na célula. Existem também microarranjos de proteínas que permitem, por exemplo, a identificação de proteínas que interagem entre si, como, por exemplo, um receptor e seu ligante ou um antígeno e um anticorpo. Estes microarranjos têm um enorme potencial como ferramentas de diagnóstico. Exemplificando, se sabemos que a expressão de um determinado gene está associada à predisposição para uma neoplasia, podemos diagnosticar precocemente a doença através da evidência da expressão do gene em questão em células do indivíduo. Os microarranjos podem também ser utilizados para o seguimento de tratamentos quimioterápicos onde podemos avaliar o nível de expressão de genes marcadores. De maneira análoga, podemos construir um

Recebido em 20/12/2007

Aceito em 25/01/2008

Endereço para correspondência: Dr. Samuel Goldenberg. Instituto Carlos Chagas (ICC-FIOCRUZ) e Instituto de Biologia Molecular do Paraná. Rua Prof. Algacyr Munhoz Mader 3775. 81350-010. Curitiba, PR, Brasil. Endereço eletrônico: sgoldenb@fiocruz.br.

biochip com genes (ou proteínas) de diversos patógenos e através da hibridação de ácidos nucleicos (ou uma reação de interação de proteínas) diagnosticar a presença do patógeno (ou a resposta do organismo infectado ao patógeno).

No campo das doenças infecto-contagiosas é possível antevermos grandes progressos e novos desafios. O sequenciamento dos genomas de patógenos provê a base para a sua detecção por amplificação de ácidos nucleicos ou pode ainda permitir a expressão de antígenos recombinantes microbianos para os testes de diagnóstico indiretos. Não se pode descartar o surgimento de novos patógenos no futuro, pois há, na natureza, um grande número de microrganismos ainda desconhecidos que podem entrar em contato com o homem pelo rompimento de barreiras físicas (por exemplo, desmatamento e destruição de reservatórios naturais) ou por mutações que os tornem patogênicos. Um exemplo recente foi o vírus da febre aviária (SARS) com os primeiros casos detectados no início deste século XXI. Graças à possibilidade de sequenciamento rápido de genomas e identificação de patógenos foi possível enfrentar o problema antes que se transformasse em uma pandemia.

Ainda no terreno da infectologia, com o maior conhecimento dos genomas de patógenos, existe o potencial de desenvolvimento de novas vacinas, utilizando técnicas de DNA recombinante, peptídeos sintéticos, anticorpos humanizados e vacinas de DNA diretamente. Talvez as barreiras para a disponibilização de novas vacinas ao mercado sejam muito mais de ordem econômica (o lucro previsto e os investimentos dos grandes produtores internacionais) do que de ordem técnica.

Entretanto, mesmo não havendo disponibilidade de vacina, os estudos de genômica dos patógenos e da sua interação com o hospedeiro humano abrem uma grande avenida para o desenvolvimento de novos antivirais. No final do século XX, tivemos o exemplo da AIDS e de como o desenvolvimento de antivirais contribuiu para controlar uma doença que apresentava alta taxa de mortalidade. Os estudos de genômica estrutural e a possibilidade de ensaios *in silico* deverão permitir o desenho de novas drogas que poderão ser ainda

mais efetivas quando sua prescrição estiver associada ao conhecimento prévio da estrutura genética de cada indivíduo.

As possibilidades e perspectivas descritas acima estão mais próximas da realidade do que da ficção científica e em um espaço tão curto quanto uma década poderemos estar vivendo o que antevemos. Todavia, resta um grande desafio para a humanidade de ordem muito mais da Ética do que do desenvolvimento científico. Como lidar com as novas conquistas? Esta medicina do futuro estará disponível a todos? As nações mais pobres poderão lidar com o lucro da nova indústria farmacêutica? O conhecimento da estrutura genética de cada indivíduo seria um critério de seleção e discriminação? Grandes desafios nos esperam e oxalá a nova medicina possa contribuir para melhorar a qualidade de vida e diminuir as iniquidades entre os povos.

Bibliografia Recomendada

1. BELL, J. Predicting disease using genomics. *Nature*, 429:453-456, 2004.
2. BROECKEL, U.; MARESSO, K.; KUGATHASAN, S. Functional genomics and its implications for molecular medicine. *Pediatr.Clin.North Am.*, 53: 807-816, 2006.
3. LAZARIDIS, K.N.; PETERSEN G.M. Genomics, genetic epidemiology, and genomic medicine. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*, 3(4): 320-328, 2005
4. PETRIK, J. Diagnostic applications of microarrays. *Transfus.Med.*, 16(4): 233-247, 2006.
5. RAPPUOLI, R. From Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases. *Nature Medicine*, 10: 1177-1185, 2004.
6. SEO, D.; GINSBURG, G.S. Genomic medicine: bringing biomarkers to clinical medicine. *Curr.Opin.Chem.Biol.*, 9(4): 381-386, 2005.
7. TREVINO, V.; FALCIANI, F.; BARRERA-SALDAÑA, H.A. DNA microarrays: a powerful genomic tool for biomedical and clinical research. *Mol.Med.*, 13: 527-541, 2007.
8. WESTON, A.D.; HOOD, L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventive, and personalized medicine. *J.Proteome Res.*, 3(2): 179-196, 2004.
9. WILLARD, H.F.; ANGRIST, M.; GINSBURG, G.S. Genomic Medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. *Philos.Trans.R.Soc.B.Biol.Sci*, 360: 1543-1550, 2005.
10. WILTGEN, M.; TILZ, G.P. DNA microarray: principles and clinical impact. *Hematology*, 12(4): 271-287, 2007.