

# Genoma humano e a era pós-genômica no Brasil

*Temos de ver como o seqüenciamento afeta o planejamento científico no Brasil*

MARCO ANTONIO ZAGO



ELENA VETTORAZZO

O anúncio de que o projeto de seqüenciamento do genoma humano entra em fase de finalização foi saudado como um marco da história da humanidade, comparado à invenção da escrita e da imprensa e à chegada do homem à Lua (<http://www.sanger.ac.uk/>). De fato, nada tão excepcional ocorreu naquele dia, mas sim na década que o antecedeu. A verdadeira revolução da biologia e da medicina consolidou-se quando os doentes de diabete ou com anemia da insuficiência renal começaram a ser tratados com insulina ou eritropoetina humana recombinante, e quando substâncias como fatores de crescimento, cuja existência presumível era demonstrada indiretamente, passaram a fazer parte do arsenal terapêutico cotidiano.

Nem por isso aquela será uma data sem conseqüências. O conhecimento completo da estrutura do genoma humano não levará por si só a resultados práticos imediatos, pois um número considerável de interações possíveis entre as diferentes proteínas e genes terá que ser explorados antes que a atividade biológica possa ser compreendida a partir das relações do genoma com o ambiente. A enorme plasticidade dos sistemas biológicos mais simples garante que esta não será uma tarefa trivial no ser humano. No entanto, o conhecimento,

ainda que incompleto, do genoma humano tem o importante papel de fixar o limite e, com considerável precisão, o formato da informação, e passamos a trabalhar com o quadro completo e não apenas com uma parcela dele. Mas a conseqüência mais importante é que isto torna possível e necessário o planejamento e a concretização das próximas etapas.

E quais são as próximas etapas? Não é difícil especular quanto ao futuro imediato, porque a era pós-genômica começou de fato há algum tempo e já está produzindo resultados. O estudo da expressão do genoma completo do *S. cerevisiae*, a análise da expressão de 8.600 genes em células humanas e de 6.800 genes em neoplasias humanas oferece-nos uma visão completamente nova da vida da célula (*Science* 283:83, 1999; *PNAS* 97: 3364, 2000; *Science* 286:531, 1999). Alguns enfoques mais significativos com relação à era pós-genômica humana são indicados no quadro anexo.

MARCO ANTONIO ZAGO é professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, diretor técnico-científico do Hemocentro de Ribeirão Preto e coordenador de um dos centros de seqüenciamento do Projeto Genoma Humano do Câncer

Uma questão mais relevante no momento é procurar responder de que forma isto afeta o planejamento científico no Brasil? Quais devem ser nossas preocupações e responsabilidades específicas como pesquisadores, além daquelas que são comuns a todos os cidadãos? Devemos responder partindo do recente sucesso da iniciativa da FAPESP no seqüenciamento de genomas, iniciando pela *Xylella*, que implantou um modelo bem-sucedido (trabalho descentralizado e em rede, objetivo simples e bem definido, colaboração interna e não competitiva dentro do grupo, supervisão por *steering committee* externo).

O sucesso do esforço inicial, centrado em um genoma simples, permitiu uma rápida escalada dos organismos a serem estudadas ou considerados para estudo (*X. citri*, cana-de-açúcar, parasitas, vírus, entre outros). No entanto, apenas o Projeto Genoma Humano do Câncer (PGHC) envolveu-se até o momento, e de uma maneira indireta, na área mais complexa e competitiva do genoma humano, na verdade uma forma de abordagem pós-genômica, pois focaliza seqüências expressas (derivadas do mRNA) e não o DNA. O desenvolvimento desse projeto tornou evidentes as vantagens dessa estratégia, que levou, por exemplo, à identificação de quase meio milhão de seqüências de ESTs em um ano (comparado com 760 mil no projeto CGAP do National Cancer Institute dos Estados Unidos em três anos) e permitiu a descoberta de mais de uma centena de genes ao longo da seqüência publicada do cromossomo 22. O Projeto Genoma Humano do Câncer deve, pois, servir de base para ampliar a iniciativa dos pesquisadores paulistas em relação ao genoma humano, objetivando a identificação de genes e estudo das proteínas codificadas, análise de expressão em diferentes situações e estudo da diversidade do genoma humano (começando pela descoberta dos *single nucleotide polymorphisms* nas seqüências identificadas).

Um desafio necessário a ser vencido agora é a transposição desse modelo e a extensão do projeto para as áreas médicas aplicadas. Genoma clínico poderia ser definido como o uso de informações do seqüenciamento do DNA e sua variabilidade, descoberta de genes ou padrões de expressão gênica

para fins médicos. Uma forma limitada dessa abordagem seria a constituição de redes de colaboradores constituídas por grupos clínicos e cirúrgicos para selecionar, seguir e tratar pacientes com doenças definidas e segundo protocolos padronizados, correlacionando os resultados com variações da expressão de genes, no sentido de identificar genes que são relevantes para o diagnóstico, prognóstico ou resposta terapêutica. Formatos mais ambiciosos de projetos de epidemiologia genética já estão em andamento na Islândia e Inglaterra (*Science* 287:1184, 2000).

A montagem da rede ONSA e os diferentes projetos genomas da FAPESP mudaram as características de uma grande parcela da comunidade científica de São Paulo, provocando um enorme salto de competência, além dos efeitos diretos em termos de resultados concretos e visibilidade internacional para os cientistas envolvidos. Os recursos empregados podem, no entanto, ser considerados modestos, da ordem de US\$ 30 milhões em três anos, e, desses, apenas cerca de US\$ 5 milhões foram despendidos no único componente do projeto que enfoca o homem, o Projeto Genoma Humano do Câncer (juntamente com cerca de US\$ 5 milhões do Ludwig Institute for Cancer Research).

Para fins comparativos, o Brasil gastou em apenas um ano (em 1999) cerca de US\$ 120 milhões para a importação de fatores de coagulação, albumina, e imunoglobulinas, substâncias biológicas necessárias para o tratamento de um pequeno grupo de pacientes com hemofilia e outras doenças hematológicas. Em grande parte obtidos por processamento de plasma humano excedente, alguns desses agentes biológicos podem ser produzidos por tecnologia de DNA recombinante, e este é apenas um exemplo das aplicações que os pesquisadores paulistas poderiam ajudar a resolver. A comunidade científica do Estado de São Paulo mostrou que tem condições de alcançar metas ambiciosas e competitivas: basta organizar-se em torno de projetos com limites claramente definidos e com financiamento adequado.

### Enfoques da Era Pós-Genômica Humana

- Descoberta de genes, identificação de proteínas e análise de expressão
- Análise de expressão em diferentes estágios de desenvolvimento ontogenético, variações específicas de cada tecido e em diferentes estágios de doenças, como as neoplasias
- Identificação das bases da diversidade genética humana
- Correlação das variações gênicas com suscetibilidade a doenças "adquiridas" (como trombose, enfarte, doenças auto-imunes)
- Organização de grupos clínicos e cirúrgicos para estudos de correlação
- Aplicações de técnicas de engenharia genética para produção de substâncias biológicas de interesse médico