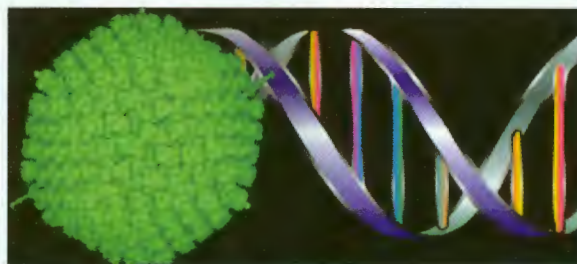


# Uma nova rede para os vírus

*Projeto estudará a genética de quatro organismos com alta incidência em São Paulo*

A FAPESP acaba de criar a Rede de Diversidade Genética de Vírus, a VGDN (sigla em inglês para *Viral Genetic Diversity Network*), uma decorrência do Programa Genoma FAPESP. A VGDN vai se debruçar sobre essa classe de microrganismos, que abriga os menores agentes causadores de processos infecciosos de que se tem notícia. E, apesar de terem um genoma pequeno, estudá-los é fundamental para entender a diversidade entre as cepas e as suas mutações. A rede tem como objetivo conhecer, nos próximos quatro anos, as variedades genéticas de quatro vírus: o HIV-1, tipo de vírus da Aids mais comum no Brasil; o HCV, agente causador da hepatite C; o Hantavírus, que provoca uma ainda misteriosa síndrome pulmonar; e o VRS (vírus respiratório sincicial), responsável por infecções no trato respiratório, sobretudo em crianças.

Orçado em US\$ 8 milhões, o programa vai criar uma rede estadual de 17 laboratórios, com o intuito de radiografar as mutações e variedades genéticas dos vírus a partir de amostras desses agentes patológicos recolhidas nas principais regiões do Estado de São Paulo. “Com a VGDN, vamos ter condições de fazer uma série de trabalhos: identificar os tipos dominantes de vírus no Estado, fazer estudos sobre a genealogia desses organismos, estabelecer cadeias de transmissão e até saber



quem passou o vírus para quem e quem pegou de quem”, diz José Cássio de Moraes, diretor do Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), da Secretaria de Estado da Saúde, encarregado de coordenar a parte de epidemiologia do projeto.

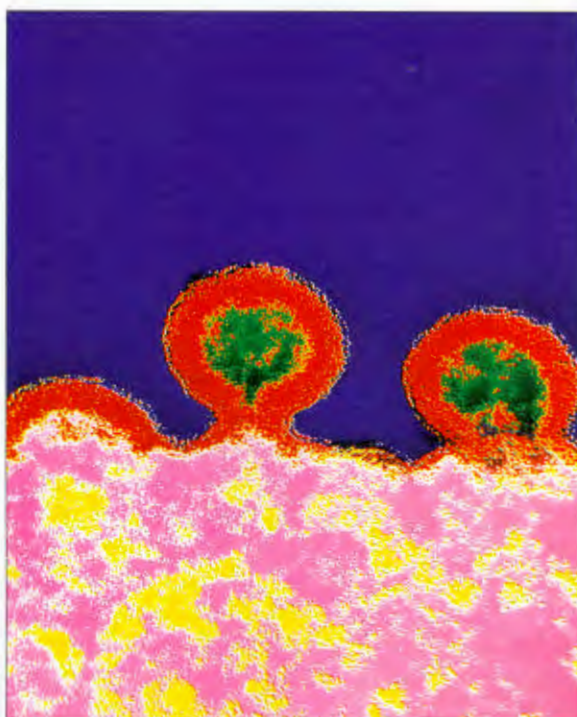
Além de serem organismos com estruturas genéticas instáveis, os quatro vírus do novo projeto têm características em comum, fato que pesou na sua escolha como objeto de estudo da VGDN. Todos causam doenças com alto grau de letalidade, para as quais ainda não há vacinas. Com exceção da síndrome causada

pelo Hantavírus, uma enfermidade ainda considerada rara, as demais moléstias apresentam altos índices de incidência no Estado.

Encerrado o trabalho de mapeamento desses quatro vírus, a VGDN

vai se tornar uma rede permanente e provavelmente será incorporada à Secretaria de Estado da Saúde, que a usará para radiografar as variedades genéticas de outros microrganismos. O edital com as regras para os laboratórios interessados em se inscrever no projeto já está disponível na Internet na página da Fapesp ([www.fapesp.br](http://www.fapesp.br)).

A coordenação do Genoma Vírus está a cargo de um comitê com membros das instituições participantes do projeto, reunindo especialistas em virologia, epidemiologia e bioinformática: Paolo Zanotto, Marcos Dimas Gubitoso, Edison Luiz Durigon, Eduardo Massad, João Renato Rebelo Pinho, José Cássio de Moraes, Ester Cerdeira Sabino e Leda Jamal. Três grandes centros vão reunir as pesquisas desenvolvidas na rede e terão a função de coordenar o trabalho de seqüenciamento e análise do material genético de um ou mais vírus. A Fundação Pró-Sangue Hemocentro São Paulo e o Centro de Referência e Treinamento DST/Aids da Secretaria de Estado da Saúde serão responsáveis por coordenar os trabalhos com o HIV-1. O Instituto de Ciências Biomédicas da Universi-



Diversidade de vírus HIV: dois tipos e 14 subtipos

SCIENCE PHOTO LIBRARY/ISTOCK PHOTOS



dade de São Paulo (ICB-USP) será o centro de referência para o VRS, além de gerenciar toda a parte de bioinformática. O Instituto Adolfo Lutz ficará com a tarefa de supervisionar a análise dos dados de dois vírus, o HCV e o Hantavírus. O projeto contará, ainda, com o apoio de outras duas unidades da USP: o Instituto de Matemática cuidará do suporte computacional e a Faculdade de Medicina se ocupará da parte de informática médica.

**Importância** - Por que é importante estudar a diversidade genética dos vírus mais comuns em São Paulo? Não basta analisar os dados produzidos no exterior sobre esses microrganismos e adaptá-los à realidade do Estado ou do país? Não, não basta. Por serem organismos com DNAs instáveis, compostos por genes mutantes e recombinantes (união de dois ou mais genes que resulta num novo e diferente gene), as cepas do HIV-1, HCV, VRS e Hantavírus de maior incidência em São Paulo podem ser muito diferentes das já estudadas lá fora.

O caso do agente causador da Aids serve bem para ilustrar a importância de conhecer em detalhes o perfil genético de um vírus, num dado local. Há dois grandes tipos de vírus da Aids no mundo, o HIV-1, dominante na Europa e nas Américas, e o HIV-2, presente sobretudo na África ocidental. Cada um desses tipos de vírus apresenta comportamentos diferentes no que diz respeito a uma série de parâmetros, como a velocidade de progressão da infecção e resposta a tratamentos. Para complicar ainda mais, o HIV-1 se manifesta na forma de, pelo menos, nove subtipos, designados pelas letras A, B, C, D, E, F, G, H e I. O HIV-2, por sua vez, tem pelo menos cinco subtipos, também nomeados com letras



Paolo Zanotto: desinformação sobre diversidade viral é risco para doente

(A, B, C, D e E). Como se isso fosse pouco, há ainda variedades raras de vírus que têm pedaços do HIV-1 e do HIV-2 em sua estrutura genética.

Por ser aparentemente a variante mais encontrada no mundo, o HIV-1 do subtipo B é usado em muitos protocolos de tratamento de doentes e testes de vacinas como o vírus padrão da Aids. É aí que mora o perigo. Afinal de contas, não há dados detalhados mostrando se ele é realmente dominante em todas as áreas do Estado de São Paulo e no Brasil. “Precisamos entender os nossos vírus. Se não fizermos isso, um dia pode aparecer um laboratório querendo, por exemplo, vender uma vacina para Aids, baseada numa determinada variante do HIV. O que faremos então se não dispusermos de dados sobre os tipos de vírus que temos aqui? Numa situação como essa, sem informação sobre a diversidade viral em nosso país, poderemos acabar comprando uma vacina que não servirá para nossos doentes”, afirma Paolo Zanotto, professor do ICB-USP e coordenador de bioinformática da VGDN. A exemplo do HIV-1, os outros três vírus que são objeto do projeto também apresentam vários subtipos conhecidos (o HCV tem pelo menos seis variantes identificadas), sem contar as cepas ignoradas.

**Autonomia** - Além de gerar dados que resultarão em pesquisas da área

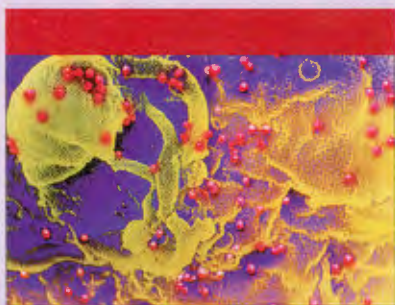
de virologia, ter uma rede eficiente e permanente de laboratórios capazes de traçar e monitorar o perfil genético dos vírus também aumentará a capacidade de ação do Estado. Quando estiver funcionando a pleno vapor, a VGDN vai conferir autonomia internacional e agilidade ao Estado para efetuar análises em momentos críticos. No meio de uma epidemia, por exemplo,

ela pode fornecer uma radiografia quase em tempo real da cepa de vírus que está causando o surto. Hoje existem poucos centros capacitados para desempenhar esse tipo de tarefa, como o Instituto Adolfo Lutz. Mas falta uma rede mais abrangente, que coordene, conjugue e, quando necessário, concentre esforços para atingir objetivos comuns.

Uma rede como a VGDN teria sido muito útil para a população paulista em 1997. Nesse ano, houve uma epidemia de sarampo que intrigou os infectologistas brasileiros e virou notícia no mundo. Inexplicavelmente, além das crianças, um bom número de adultos, alguns vacinados, também desenvolveu a doença. Na época, funcionários do CDC (sigla em inglês de Centros de Controle de Doenças), de Atlanta, Estados Unidos, recolheram amostras do vírus que circulou por aqui. Por não ser prioridade do CDC, que se ocupa fundamentalmente dos problemas de saúde dos norte-americanos, os resultados dessas análises só foram disponibilizados muito tempo depois, quando a epidemia já havia sido controlada. O dado serviu para enriquecer os estudos sobre a doença, sem dúvida, mas de nada adiantou para deter o avanço do surto. “Oficialmente, só fomos informados pelo CDC sobre o tipo de vírus de sarampo da epidemia em 2000”, afirma José Cássio. Talvez, com um diagnóstico



**Os quatro vírus que vão ter suas variedades genéticas mapeadas pela Rede de Diversidade de Vírus no Estado de São Paulo**



SCIENCE PHOTO LIBRARY/STOCK PHOTOS

**• O QUE É**

Tipo mais comum de vírus da Aids.

**• FORMA DE CONTÁGIO**

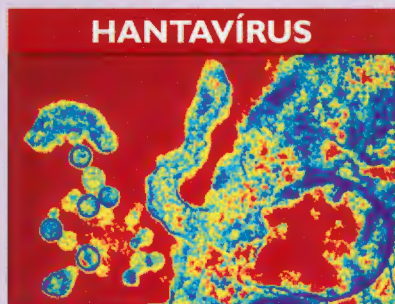
Contato com sêmen ou sangue contaminado com o vírus.

**• INCIDÊNCIA**

Em 1999, foram registrados 6.538 novos casos da doença e 2.758 mortes no Estado de São Paulo.

**• TAMANHO DO GENOMA\***

9.500 pares de bases



UNIVERSIDADE NEW HAMPSHIRE

**• O QUE É**

Agente causador de uma síndrome pulmonar caracterizada inicialmente por febre, fadiga e dor muscular e, em seu estágio final, por tosse e dificuldade em respirar.

**• FORMA DE TRANSMISSÃO**

Por meio da inalação de partículas aéreas da urina e saliva de roedores, sobretudo os selvagens, contaminadas com o vírus.

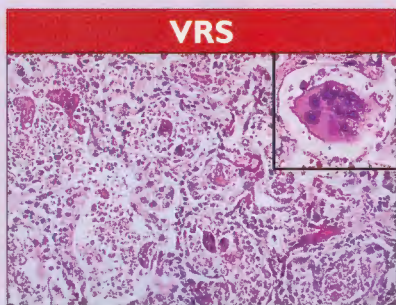
**• INCIDÊNCIA**

Dez pessoas infectadas e quatro mortes em 1999 no Estado, segundo o CVE. Estima-se que, para cada caso da doença notificado, há 300 não diagnosticados.

**• TAMANHO DO GENOMA\***

15 mil pares de base

\* Tamanho aproximado, baseado em amostras desses vírus cujas seqüências foram depositadas no Genbank, com exceção do Hantavírus



UNIVERSIDADE DE UTAH

**• O QUE É**

O Vírus Respiratório Sincial provoca febre, corrimento nasal, tosse e, nos casos mais graves, pneumonia e bronquiolite (inflamação dos brônquios).

**• FORMA DE CONTÁGIO**

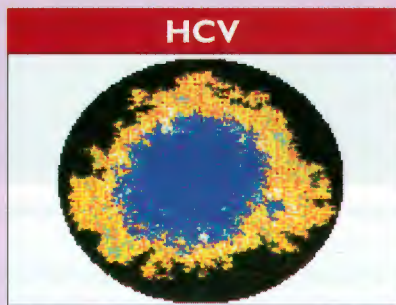
Por meio do contato com gotas de saliva de pessoas contaminadas, objetos ou superfícies infectadas. O vírus, que está presente no ar, resiste poucas horas no meio ambiente.

**• INCIDÊNCIA**

Segundo o Instituto da Criança, 90% dos casos de bronquiolite e 50% dos de pneumonia em crianças de até 2 anos são causados pelo VRS. Idosos e pessoas com problemas respiratórios também podem desenvolver essas doenças por causa do VRS.

**• TAMANHO DO GENOMA\***

15 mil pares de base



SANDIA NATIONAL LABORATORIES

**• O QUE É**

Vírus da hepatite C, uma das cinco formas virais da doença, que ataca o fígado.

**• FORMA DE CONTÁGIO**

Transfusão de sangue contaminado com o vírus, contato sexual e transmissão perinatal (da mãe para o feto). Doentes com problemas crônicos nos rins que se submetem a sessões frequentes de hemodiálise correm grande risco de pegar o vírus.

**• INCIDÊNCIA**

3% da população tem o vírus. No máximo, 40% dos doentes respondem ao tratamento disponível.

**• TAMANHO DO GENOMA\***

9.500 pares de base

mais rápido do tipo de vírus que estava causando a epidemia, os médicos tivessem conseguido detê-la em menos tempo. E com um custo menor em termos de pessoas infectadas e mortes provocadas pela doença.

**Pequeno DNA** - Comparado ao material genético de outras espécies, o DNA de um vírus é muito pequeno. Ele tem alguns milhares, às vezes dezenas ou centenas de milhares, de pares de bases, as letras químicas que formam a receita da vida. Nos quatro tipos de vírus a serem estudados, o número de pares de bases não passa de 15 mil. Isso quer dizer que, para efeito de comparação, o genoma de cada um desses agentes patológicos é, pelo menos, 180 vezes menor do que todo o código genético da bactéria *Xylella fastidiosa* que causa amarelinho nos laranjais (2,7 milhões de pares de bases), primeiro organismo seqüenciado pelo Programa Genoma FAPESP. Se confrontado com o tamanho do DNA humano, 3 bilhões de pares de bases, o material genético dos vírus ganha ares ainda mais ínfimos: tem 200 mil vezes menos letras químicas do que o código genético do *Homo sapiens*.

Por ser minúsculo, o material genético dos vírus, em tese, não deve oferecer grande dificuldade para ser totalmente seqüenciado. No exterior, várias amostras de HIV-1, HCV, Hantavírus e VRS já tiveram seu DNA mapeado de forma integral. Como já foi dito, o desafio do projeto não é simplesmente produzir genomas completos dos vírus – mas seqüenciar e analisar uma grande quantidade de amostras desses agentes patológicos, vinda de todo o Estado, a fim de obter um panorama geral da diversidade genética dos vírus e estabelecer quais cepas são dominantes. Com esse intuito, cada um dos 17 laboratórios participantes do programa deve gerar 4.350.000 pares de bases de HCV, 4.180.350 de HIV-1, 1.200.000 de VRS e 180.000 de Hantavírus. Em média, cada nucleotídeo (par de base) deve ser seqüenciado cinco vezes.