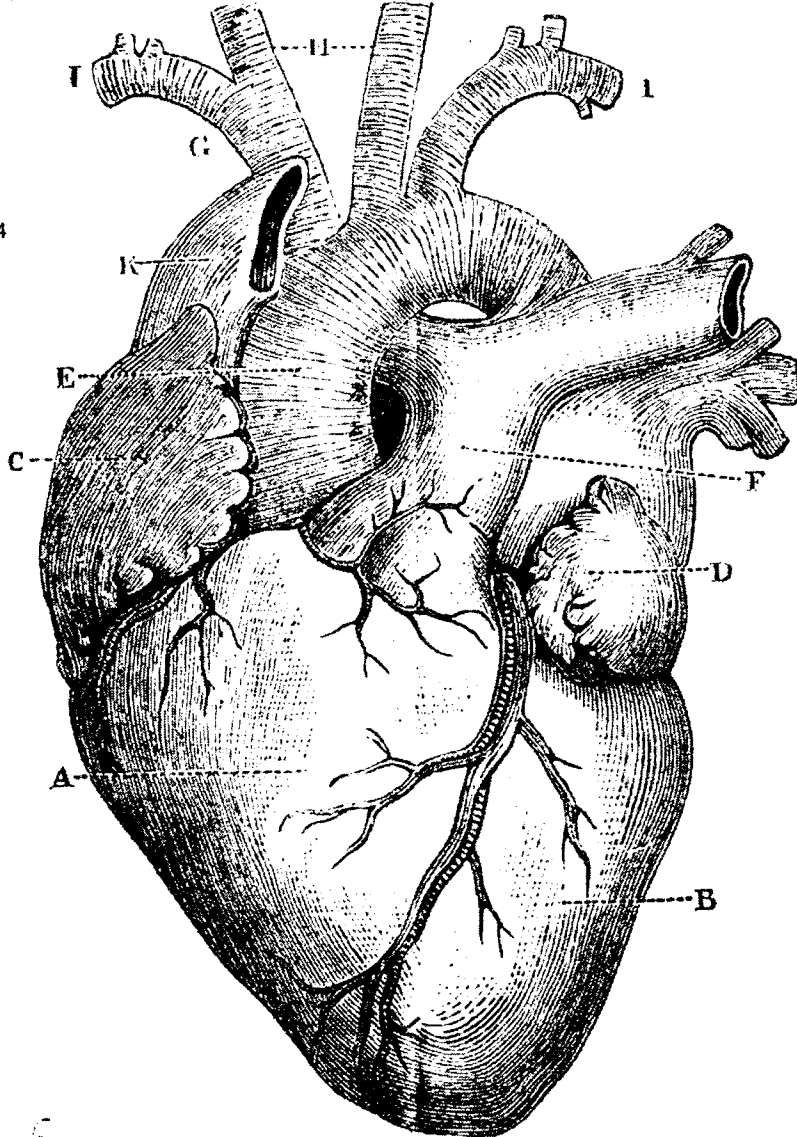




Edição especial de revista científica discute como a busca por peculiaridades dos genes humanos ajuda no desenvolvimento de novas terapias contra doenças cardiovasculares

A genética entra em defesa do coração

» BRUNA SENSÉVE

O objetivo final do Projeto Genoma não é só decifrar o código humano, mas recolher recursos biológicos suficientes para renovar a medicina e ampliar ainda mais a gama de estratégias contra doenças enigmáticas, como o câncer, e as mais cotidianas, incluindo as que acometem o coração. A enorme coleção de informação genética colhida por cientistas de diferentes partes do mundo desde 1990 passa dos laboratórios para os consultórios, tornando possível e real a proposta de translação da medicina, termo relativamente novo que trata da aplicação clínica de conhecimentos e avanços originados na pesquisa básica. Nesse sentido, a ideia de usar conhecimentos moleculares em prol do sistema cardiovascular começa a chegar aos pacientes, conforme detalha a edição desta semana da revista *Science Translational Medicine*.

Minúsculas proteínas, células desconhecidas e tecnologia de ponta forçaram as portas dos consultórios e começam a ter resultados animadores em pacientes. O avanço mais significativo de todos talvez esteja na genética cardiovascular, que abre a possibilidade de um tratamento personalizado e mais efetivo em complicações que lideram a mortalidade no planeta. A doença cerebrovascular, por exemplo, atinge 16 milhões de pessoas ao redor do globo a cada ano, sendo que, dessas, 6 milhões morrem. De acordo

com o Ministério da Saúde, o acidente vascular cerebral (AVC) é a principal causa de incapacidade e morte no país, somando cerca de 68 mil óbitos anualmente.

Diretora da Clínica da Genética Cardiovascular, pertencente à Universidade de Chicago (EUA), Elizabeth McNally acredita que, no centro da atual união entre genética e cardiologia, estão as variações de DNA raras e privadas. "Normalmente encontradas em menos de 1% da população, as variantes raras são evolutivamente mais jovens e, por esse motivo, sofreram menos seleção que as comuns, que já atingiram o equilíbrio populacional. São também mais potentes, com efeitos mais profundos na expressão no indivíduo." No entanto, McNally explica que a natureza dessa informação genética individualizada desafia as práticas convencionais de pesquisa genética com base populacional — que normalmente enfatiza as variantes genéticas comuns e o papel delas no desenvolvimento de doenças.

O ser humano médio tem aproximadamente 4 milhões de nucleotídeos do DNA que são diferentes da sequência do genoma humano de referência. Em cada um único genoma, pelo menos 100 mil dessas variantes de DNA são raras, variantes genéticas incomuns que podem determinar suscetibilidade a doenças, proteger contra males ou se comportar de forma relativamente neutra. "Estudar as variações genéticas raras requer novos métodos porque, pela natureza delas,



Daniel Rader, presidente do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Perelman (EUA)

essas variantes ou combinações de variantes podem ocorrer apenas uma vez na população."

Ação pontual

Mas qual a utilidade de saber algo tão raro na população? Luis Henrique Gowdak, cardiologista do Laboratório

de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, explica que o objetivo final é ter uma espécie de planta, como a de um edifício, para saber perfeitamente onde cada fármaco genético deve agir. Porém, antes disso, precisa-se conhecer essas raras modificações. "Sabemos que o colesterol LDL, conhecido como o ruim, muito elevado é um risco para a doença cardiovascular e que existem remédios que diminuem esse volume. Essas drogas podem funcionar em algumas pessoas e em outras, não", exemplifica.

Cientistas descobriram que algumas populações têm alterações no funcionamento de genes responsáveis pelo metabolismo ligado ao aumento e à queda do colesterol. Trata-se de uma mutação rara que faz a substância gordurosa funcionar de forma diferente. "Quando os pesquisadores da área básica viram isso, perceberam o problema dos clínicos com pacientes que continuam com colesterol muito alto apesar do tratamento e se perguntaram se conseguiriam inativar esse gene nessa população."

Segundo Gowdak, moléculas foram criadas para inibir os genes em questão, e os níveis do colesterol despençaram em pacientes. "Hoje, tenho uma ferramenta cardiovascular desenvolvida com a genética. Um clínico isolado ou um pesquisador sozinho em um laboratório nunca teria essa informação. Podemos caminhar para um cenário de farmacogenômica. É o sonho que

poderemos chamar de medicina individualizada", aposta o cardiologista.

Revitalizações

Na mesma edição da *Science Translational Medicine*, o presidente do Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Perelman, nos Estados Unidos, Daniel Rader, é positivo ao concluir que avanços na compreensão da genética da doença arterial coronariana vão revitalizar o campo e levar a mais intervenções terapêuticas. O grande problema a ser enfrentado, porém, é o desenvolvimento de drogas de uma forma geral, incluindo as baseadas em abordagens genéticas, a partir de testes com animais, que têm o corpo diferente dos humanos. Os modelos animais para a aterosclerose, por exemplo, não provaram ser eficientes em prever tratamentos eficazes em pessoas.

Diante do complicador, a abordagem genética é que tem mais chance de vencer esse obstáculo, acredita Rader. "Baseando alvos de drogas em genética humana, podemos proporcionar uma maior confiança de que uma terapêutica direcionada para um caminho especial vai mostrar benefício clínico na redução de grandes eventos cardiovasculares em pessoas." Ele usa como exemplo os bons resultados encontrados recentemente na imunoterapia contra o câncer, que também é uma abordagem direcionada para o desenvolvimento de novos tratamentos e que começa a ser desenhada por grandes laboratórios farmacêuticos.