

## PROJETO GENOMA NA CURA DO CÂNCER

José Anulino Ferreira Neto<sup>1</sup>, Erli de Souza Bento<sup>2</sup>, Eliana da Costa  
Alvarenga<sup>2</sup>

1 Discente do 8º período de Biomedicina da instituição AEMS

2 Docentes das Faculdades Integradas de Três Lagoas

O Projeto Genoma Humano consiste em um projeto técnico científico de âmbito internacional que sequenciou todo o genoma humano, e transcreveu todas as informações obtidas em um *mapa genético*. Esta pesquisa despertou interesse em muitos países como: Brasil, Japão, Itália, França e Canadá. No Brasil em 1999 foi criado o *Projeto Genoma Humano do Cancer*, com objetivo de sequenciar 500.000 etiquetas de seqüências expressas (ESTs) de tecido tumoral humano. O câncer é um dos males que mais acomete todo o mundo, suas características são: divisão celular descontrolada seguida de uma rápida proliferação celular, formando grandes massas celulares até gerar o tumor. A terapia gênica mostra ser uma forma de tratamento muito sofisticado que busca corrigir o local exato da falha da sequencia genômica, são usados vetores para facilitar a entrada dos genes terapêuticos nas células. Os principais vetores são: vetores virais, plasmídeos, vetores nanoestruturados.

### PALAVRAS-CHAVE

Projeto Genoma, terapia gênica, genética do câncer, oncogenes, carcinogênese

## **INTRODUÇÃO**

O Câncer é um dos males mais antigos que acomete a humanidade, causando elevadas taxas de mortes em todo mundo (YOUNG, 2007). Sua característica primária marcante é a divisão celular descontrolada seguida de uma rápida proliferação celular, que em pouco tempo forma grandes massas celulares, formando o tumor. Esse descontrole é o efeito causado na perturbação de um ou mais genes envolvidos no crescimento celular e na supressão das células anormais (WESTMAN, 2006). As nossas células possuem um ciclo complexo que vai desde sua formação até a sua destruição, este sistema é mediado por duas classes de genes específicos: os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais (BORGES, 2001).

A terapia gênica busca corrigir o local exato da falha ou a disfunção de algum gene que causa as diversas alterações genéticas conhecidas atualmente. Em geral, a ideia de se usar a técnica do DNA Recombinante busca corrigir as mutações em um único gene (monogênicas), com objetivo de substituir a gene causador da mutação, por um gene terapêutico (LINDEN, 2010). Este trabalho tem como objetivo, através de levantamentos bibliográficos, demonstrar o uso das pesquisas obtidas do Projeto Genoma Humano para fins terapêuticos no tratamento das neoplasias e também comentar o uso da terapia gênica.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

### **PROJETO GENOMA HUMANO**

O Projeto Genoma Humano (PGH) é considerado um dos projetos científicos mais ambiciosos do século XXI, seu foco principal está no sequenciamento e na análise dos todos os genes contidos na dupla hélice do ADN humano, transcrevendo os resultados em um mapa genético (WILKIE, 1993). Na década de 80, os pesquisadores sentiam a necessidade de conhecer quais genes estavam envolvidos na formação das doenças que assolavam a população: a Fibrose Cística, Anemia falciforme, distrofia muscular e os cânceres (WILKIE, 1993). Em maio de 1985, foi realizada uma reunião informal pelo reitor Robert Sinsheimer da Universidade da Califórnia (Santa Cruz), onde participou biólogos moleculares renomados nos Estados Unidos e lançou um projeto que visava o sequenciamento de genes humanos (WILKIE, 1993). Havia um instituto público chamado Instituto Nacional de saúde (NIH) que empreendia subvenções para as pesquisas, mas sua limitada verba fez com que a ideia de se criar o Instituto do Genoma fosse adiado (SOUZA, 2004). Em 1986, outro nome aparece no campo do sequenciamento, era Charles de Lisi, um biofísico do Departamento de Energia (DOE), que se encarregava de supervisionar trabalhos de segurança no campo da radiação (WILKIE, 1993; SOUZA 2004). Ele sentiu a necessidade de sequenciar o genoma buscando comparar os diversos elementos uns com os outros (SOUZA, 2004). Com o declínio da Guerra Fria, os laboratórios do DOE não tinham argumentos para solicitar verbas ao governo nas pesquisas de armas nucleares, com isso, buscava grandes projetos capazes de seduzir o Congresso, e o sequenciamento poderia ser uma boa ideia (WILKIE, 1993; SOUZA, 2004).

Por ter arrecado mais fundos que a DOE, o projeto genoma foi conduzido pelo NIH com a participação dos pesquisadores da DOE (SOUZA, 2004). Em 1989, James Watson foi nomeado diretor da

NIH, no mesmo ano foi fundado o Centro Nacional de Pesquisa do Genoma Humano (SOUZA, 2004). Watson e David Baltimore discursaram na Câmara dos deputados e do Senado, e em 1990 Watson declarou que o projeto teria início oficialmente. Em 1992, James Watson deixou a direção do projeto por discordar com a ideia da NIH no patenteamento dos genes descobertos com a pesquisa, Watson viu interesse no NIH em comercializar esses genes (SOUZA, 2004). No mesmo ano, o biólogo norte-americano Craig Venter criou uma rede privada chamada Celera Genomics (SOUZA, 2004). Em 26 de junho de 2000, a Celera Genomics e o público do PGH anunciaram o resultado das pesquisas, os pesquisadores conseguiram sequenciar apenas 98% do código genético humano (SOUZA, 2004). O marco importante do PGH foi em 14 de abril de 2003, pois já tinham sido transcrito 99,99% dos 3 bilhões de bases que compõem o genoma humano, estava oficialmente terminada o PGH. Os pesquisadores têm em mãos, os códigos dos genes que compõem nosso genoma, mas ainda não sabem qual o papel de um determinado fragmento e qual proteína irá formar e como se interagem com as demais substâncias, responsáveis pelo funcionamento do nosso organismo (SOUZA, 2004).

## **GENÉTICA E CÂNCER**

O câncer é uma das doenças que mais causam morte no mundo. É comum encontrarmos pessoas distantes em nossas famílias que morreram por causa do câncer. (YOUNG, 2007). Os *proto-oncogenes* são genes normais presentes nas células que controlam a proliferação celular, sua diferenciação e maturação (BORGES, 2001; NUSSBAUM, 2002; WESTMAN, 2006; YOUNG, 2007). Já os *genes supressores tumorais* são

responsáveis na regulação do crescimento anormal reprimindo a divisão celular. (BORGES, 2001; WESTMAN, 2006). Alguns estudos apontam que os proto-oncogenes podem ser ativados por quatro tipos de mecanismos mutacionais, tais como: *mutação pontual*, *amplificação gênica*, *translocação cromossômica* e *ativação retroviral* (BORGES, 2001; WESTMAN, 2006).

### **Mutação pontual**

Ocorrem-nos proto-oncogenes da família RAS, podendo transformar-se em um oncogene com a mutação na trinca de bases nitrogenadas GGC sendo alterada para GTC, a troca ocorre no 12º aminoácido, substituindo a glicina pela valina, essa troca é observada em carcinomas de bexiga. (BORGES, 2001; WESTMAN, 2006).

### **Amplificação gênica**

Este mecanismo corresponde ao aumento das cópias de proto-oncogenes, podendo chegar de 50 a 100 vezes, acarretando a hiperexpressão dos seus produtos. Podem estar presente inserido dentro de um cromossomo em células tumorais metafásicas, denominadas *regiões coradas homoganeamente* (HSR), ou até mesmo em pequenos fragmentos distribuídos entre os cromossomos, chamados de *double minutes*. (BORGES, 2001; WESTMAN, 2006; YOUNG, 2007).

### **Translocação cromossômica**

É resultado dos rearranjos sofridos nos cromossomos envolvendo os proto-oncogenes, são as causas da formação de leucemias e linfomas. Essas translocações podem ativar os proto-oncogenes de duas formas: ocorre à formação de novos genes quiméricos, são vistas em pacientes com leucemia mielóide crônica (YOUNG, 2007). Também pode haver uma relocação do gene em uma região em que há pouca expressão, para uma região com alto nível de expressão gênica. Esta relocação é observada na leucemia aguda e no linfoma de Burkitt (BORGES, 2001; WESTMAN, 2006; YOUNG, 2007).

### **Ativação Retroviral**

Os vírus retrovirais possuem a enzima chamada *transcriptase reversa* transcrevendo o RNA em DNA, isso faz com que os vírus possa inserir facilmente seu material genético na célula do hospedeiro. O vírus insere em seu genoma um oncogene captado da célula do hospedeiro, quando o vírus invade a célula de outro hospedeiro, este material pode ser inserido no genoma, induzindo a célula a sofrer uma mutação (BORGES, 2001).

### **Mecanismos de defesa do organismo Humano**

Para evitar a progressão da proliferação celular descontrolada, há mecanismos que impedem com que as células venham continuar a sofrer divisões anormais, são elas: *apoptose celular*, *ausência da telomerase* e *o encurtamento dos telômeros* e o *sistema imunológico*. (BORGES, 2001).

*Apoptose celular:* Nossas células seguem um mecanismo homeostático de divisão, proliferação e quando há um declínio, dano em seu DNA, ativação de um oncogene, inibição do gene supressor tumoral, são ativados mecanismos para que a célula se autodestrua, chamado de apoptose, esses comandos são transmitidos pelas células vizinhas (BORGES, 2001; GRIFFITHS, 2006).

*Ausência da telomerase e o encurtamento dos telômeros:* Esse sistema conta com dispositivos celulares e limita o número de vezes que a célula pode se dividir chamados de telômeros. Os telômeros são fragmentos de DNA encontrado nas extremidades do DNA, quando as células estão se dividindo descontroladamente, os telômeros são encurtados a cada ciclo de divisão, impedindo a capacidade da expansão da célula (BORGES, 2001). Os tumores ativam genes que codificam a enzima telomerase. Essa enzima substitui os segmentos teloméricos, cortando-os a cada ciclo de divisão celular, com isso sua integridade fica intacta, fazendo com que a célula possa se expandir sem limitações (BORGES, 2001).

*Sistema Imunológico:* O sistema imune além de combater doenças e virais, também combate as células neoplásicas, através dos anticorpos e das citosinas. Os anticorpos TCD4 produzem citosinas (fatores de necrose tumoral e interferons) que auxilia no combate dos tumores. Já os anticorpos TDC8 ligam-se as células neoplásicas através de ligações de dois peptídeos superficiais que formam os receptores do linfócito T, promovendo a ligação nas células mutadas, esses linfócitos são chamados de linfócitos T citotóxicos (BORGES, 2001). Quando esse linfócito encontra uma célula neoplásica, os receptores entram em contato físico com a célula neoplásica e é inserida uma proteína chamada perforina, que tem a função de perfurar a membrana das células tumorais.

A perfuração feita promove o desequilíbrio no fluxo das substâncias da célula tumoral, acarretando a morte (BORGES, 2001).

## **TERAPIA GÊNICA**

A terapia gênica teve início 1960, quando cientistas acreditavam que poderiam utilizar o Dna de vírus para infectar células de seres humanos doentes, para corrigir as falhas do genoma dos enfermos característicos de cada doença genética (LINDEN, 2010). A entrada dos genes via membrana plasmática é muito rara, a inserção deste material é feita com a técnica da terapia gênica, é usado uma estrutura carreadora que facilita a entrada dos genes chamado de *vetor*. Os vetores utilizados na terapia gênica são: *virais*, plasmídeos e nanoestruturados (LINDEN, 2010).

### **Vetores virais**

O vírus tem como característica a invasão de células para sua reprodução, inserindo uma cópia de seu genoma, infectando as células do hospedeiro. Essa característica faz com que esse tipo de vetor seja mais utilizado na terapia gênica. Vetores retrovirais e adenovirais são as formas mais comuns utilizadas (LINDEN, 2010). São removidos os mecanismos patogênicos virais e de proliferação celular, sendo mantida a característica de invasão sem que haja a proliferação viral, e então, são inseridos os genes terapêuticos para completar o fragmento de gene retirado do vírus de escolha. Os Vetores virais são divididos em: retrovirais, adenovirais e adeno-associados (LINDEN, 2010).

*Vetores retrovirais:* São Vírus que possuem RNA em vez de DNA, também possuem a transcriptase reversa (transcrevendo o RNA em DNA). Eles inserem seu material genético no genoma do hospedeiro e controlam os sítios específicos de inserção. Essas inserções podem ter efeitos negativos, chamado *mutagênese insercional*, induzindo a célula a sofrer mutação (LINDEN, 2010).

*Vetores Adenovirais:* Os adenovírus são o grupo de vírus associados às doenças de vias respiratórias superiores e inferiores. Podem infectar as células em divisão, como também as células que não se dividem seus fragmentos genéticos e não se integram ao genoma do hospedeiro (WESTMAN, 2006). Os vetores adenovirais apresentam diversas características, uma delas é sua facilidade de infectar as células em divisão (DANI, 2000).

*Vetores Adeno-associados:* Trata-se de um vírus não patogênico que apresenta uma falta de resposta dos linfócitos citotóxicos. Para promover a infecção das células ele necessita do auxílio de algum outro vírus se integrando no genoma humano, assim, a expressão gênica do gene terapêutico é prolongada (WESTMAN, 2006).

## **Plasmídeos**

Os plasmídeos são estruturas de DNA extracromossomal, presentes em alguns tipos de bactérias que confere a resistência a antibióticos. São sequencias simples de DNA, mas muito eficazes para a inserção de genes terapêuticos através da técnica do DNA Recombinante (WESTMAN, 2006).

## **Vetores nanoestruturados**

Técnicas avançadas de nanotecnologia vêm sendo desenvolvidas para a introdução de DNA nas células. Podem ser enriquecidos com moléculas que especificam os tipos celulares que irá penetrar ou até mesmo guiar seletivamente os vetores (LINDEN, 2010).

## **APLICAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA NO CÂNCER**

A terapia gênica vem sendo utilizada no tratamento do câncer, basicamente a técnica consiste em provocar a morte celular seletiva das células tumorais (LINDEN, 2010). É introduzido nas células tumorais um gene que codifica a enzima timidina cinase encontrado no genoma do hérpesvírus. É administrada uma droga chamada ganciclovir, essa droga em contato com a enzima mata a célula, pelo fato que, a enzima timidina cinase converte o ganciclovir em uma toxina, e esta toxina só afeta as células que se multiplicam, como é o caso das células tumorais que tem sua taxa de proliferação aumentada (LINDEN, 2010).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Está ocorrendo uma grande revolução no tratamento das neoplasias. As pesquisas feitas no Projeto Genoma Humano, da à ideia das bases nitrogenadas normais presentes em nosso genoma. Assim essas bases podem ser comparadas com os genes expressos nos diversos tumores e identificar quais bases não foram corrigidas, quais fragmentos foram translocado e quais genes estão relacionados com cada tipo de tumor. Os pesquisadores tem em mãos uma parte do código genético humano, basta a eles descobrirem quais genes estão envolvidos

na formação de uma determinada proteína e como elas se interagem. Acredita-se que prognósticos genéticos e a resposta mais eficaz aos medicamentos estarão à disposição dos médicos nas próximas décadas. A terapia gênica poderá ser a ferramenta terapêutica mais adequada no tratamento das neoplasias, novas pesquisas devem ser feitas para que as técnicas desta ferramenta sejam aperfeiçoadas a fim de minimizar os riscos à saúde humana.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBAGLI, S. Da biodiversidade à biotecnologia: a nova fronteira da informação. **Ciência da Informação**. Brasília, v. 27, n. 1, p. 7-10, jan./abr. 1998. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/%0D/ci/v27n1/02.pdf>>. Acessado em: 03 fev.2012. ISSN 0100-1965.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001. ISBN: 978-85-7307-4.

CORRÊA, M. V. O admirável Projeto Genoma Humano. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 277-299. Jul./Dez. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/physis/v12n2/a06v12n2.pdf>>. Acessado em: 27 out.2011. ISSN 0103-7331.

DAL POZ, M. E. S. **Da dupla a tripla hélice**: o projeto genoma xylella. 2000, 171 p. Dissertação (mestrado em Política Científica e Tecnológica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2000.

DANI, S. U. Terapia gênica. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**. Brasília, ano II, n. 12, p. 28-33, jan./fev. 2000. Disponível em: <http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio12/bio12.pdf>. Acessado em 18 ago.2012 ISSN 1414-4522.

GRIFFITHS, A. et al. **Introdução à Genética**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. ISBN: 85-277-1110-9.

KIMURA, E. T.; BAÍA, G. S. Rede ONSA e o Projeto Genoma Humano do Câncer: Contribuição ao Genoma Humano. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. São Paulo, v. 46, n. 4, p. 325-329, ago. 2002. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n4/12787.pdf>>. Acessado dia 18 abr.2012.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. Estudos Avançados. São Paulo, v. 24, n. 70, p. 31- 69, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ea/v24n70/a04v2470.pdf>. Acessado em: 18 ago.2012. ISSN 0103-4014.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. Tradução Paulo Armando Motta. **Genética Médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. ISBN: 978-85-277-0750-3.

SOUZA, V. J. **Projeto Genoma Humano**: utopia do homem geneticamente perfeito. 1.ed. São Paulo: Loyola, 2004. ISBN: 85-15-02877-8.

TEIXEIRA, M. O Projeto Genoma Humano. 1.ed. São Paulo: Publifolha, 2000. ISBN: 85-7402-242-X.

VOGEL, F.; MOTULSKY, A. G. Tradução Paulo Armando Motta. **Genética Humana**: problemas e abordagens. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. ISBN: 978-85-277-0554-7.

WESTMAN, J. A. Tradução Paulo Armando Motta. **Genética Médica**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. ISBN: 978-85-277-1168-5.

WILKIE, T. Tradução Maria Luiza. **Projeto Genoma Humano**: um conhecimento perigoso. 1.ed. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1994. ISBN: 85-7110-293-7.

YOUNG, I. D. Tradução Paulo Armando Motta. **Genética Médica**. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. ISBN: 978-85-277-1235-4.