

# A NOVA FRONTEIRA DA FARMÁCIA

A genética abre uma linha divisória na Farmácia, criando um mundo novo e promissor, onde é possível concretizar o sonho da cura de doenças até recentemente infactível

Pelo jornalista Aloísio Brandão,  
Editor desta revista

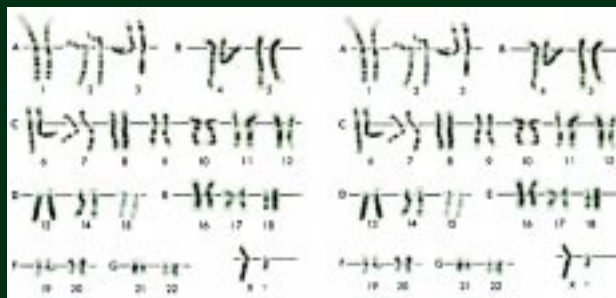
A genética está expandindo as fronteiras da Farmácia a um mundo novo e muito mais promissor, onde a cura a doenças, até então um sonho impossível de se concretizar, passou a ser algo mais factível. As novas fronteiras criam-se à luz de um conhecimento extraordinário, gerado pelas biológicas molecular e celular. Esse conhecimento, por sua vez, faz surgir uma leva de novas áreas, como a tecnologia dos transgênicos, terapia gênica, novas drogas, vacinas recombinantes e de DNA e clonagem terapêutica, entre outras. Tudo, do lado de lá dessa fronteira, é moderno e anda a uma velocidade inimaginável. O que, há pouco, eram só idéias para pesquisas, hoje, são uma realidade concreta, como os farmacogenômicos. Tudo brota de conhecimentos maravilhosos, que estão estabelecendo uma nova mentalidade científica e, seguramente, vão gerar um forte impacto na vida das pessoas. Mas como os medicamentos resultante desses conhecimentos atuarão no organismo humano? Que resposta terapêutica espera-se deles? O arsenal terapêutico nascido da genética será distribuído entre os povos, tornando-se acessível aos pobres, ou ficará restrito aos ricos? E onde se situa o farmacêutico neste contexto científico do qual ele é parte importante? A revista PHARMACIA BRASILEIRA ouviu a especialista no assunto, a Dra. Rosane Machado Scheibe, 37 anos. Farmacêutica-bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do

Sul (UFRGS), Rosane deu passos longos em sua carreira que a fizeram uma autoridade em genética, no Brasil. Depois de passar pelo Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul, onde começou a trabalhar em pesquisa com DNA recombinante (biologia molecular), a farmacêutica foi para a *University of Sheffield*, na Inglaterra, mais precisamente para o famoso Instituto Krebs, onde foi desenvolvido o Ciclo de Krebs, que envolve a produção de energia na respiração aeróbica. Ali, de 1989 a 1993, ela fez doutorado em biologia molecular. Em seguida, retornou ao Brasil, para trabalhar, na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), com a identificação de genes envolvidos no SOS de bactérias. Pesquisadora associada do Centro de Biotecnologia do Rio Grande do Sul,



Rosane Scheibe

Rosane Scheibe, em 1996, entrou para a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), onde é professora das disciplinas Biotecnologia e Diagnóstico Molecular nos cursos de graduação de Farmácia e Medicina e no de pós-graduação de Farmácia. A Dra. Rosane é ainda a coordenadora do Laboratório de Biologia Molecular do Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS. Ela deu esta entrevista à PHARMACIA BRASILEIRA.



**PHARMACIA BRASILEIRA** - Dra. Rosane, é exagerado dizer que a genética transformou-se num novo paradigma científico e numa espécie de linha divisória, inaugurando, daqui para frente, um mundo “genético-dependente” (desculpe-me pela *invençione* semântica)? Até onde uma afirmação desta é verdadeira e mito?

**Rosane Scheibe** - Sem dúvida, o conhecimento gerado pela biologia molecular e celular possibilitou o desenvolvimento de várias áreas, como tecnologia dos transgênicos, terapia gênica, desenho de novas drogas, vacinas recombinantes e de DNA e clonagem terapêutica, além de permitir uma melhor compreensão dos fatores envolvidos no processamento da informação genética e sua regulação. Obviamente, todo este conhecimento tem estabelecido novos paradigmas e uma nova “mentalidade científica”. Certamente, surtirá forte impacto na nossa vida, nos próximos anos.

Cabe ressaltar que, além do avanço científico, que tem sido enorme, igualmente notável é a discussão gerada sobre os aspectos éticos e científicos que dizem respeito a

toda a sociedade, pois ela é o grande motivador destas pesquisas e, por certo, desfrutará de seus benefícios. É importante, porém, que a sociedade receba informações corretas e coerentes com seu grau de compreensão, uma vez que estamos, cada vez mais, “atrelados” à genética molecular.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - A biologia molecular está criando toda uma geração de medicamentos, ou levando à adequação do uso das drogas de acordo com o conjunto genético individual. Muitos desses medicamentos, os chamados farmacogenômicos, sequer estão ainda disponíveis no mercado. Como eles vão atuar no organismo humano?

**Rosane Scheibe** - Estes medicamentos baseiam-se no perfil genético do paciente, isto é, no conjunto genético que determina as suas propriedades, em termos de metabolismo, por exemplo, como o paciente responde frente ao agente terapêutico (farmacogenômica). Assim, estes medicamentos não atuam, de forma convencional, dirigidos a um tipo de doença ou manifestação, ou a um grupo de indivíduos, mas, sim, de modo individualizado, adequados a cada paciente, buscando melhor efeito terapêutico e menores efeitos indesejados.

Um aspecto a ressaltar seria

com relação aos testes de eficácia e toxicidade, que podem ser realizados em cultura de células do próprio paciente, removidas e tratadas em cultura (*ex-vivo*) com a droga para melhor avaliação do efeito terapêutico.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - Qual a resposta terapêutica que se espera dessa classe de medicamentos?

**Rosane Scheibe** - Como são medicamentos adaptados às necessidades e características do paciente, espera-se uma resposta terapêutica otimizada, aliada à baixa toxicidade.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - Tem-se falado, até com uma certa naturalidade, sobre os medicamentos inteligentes, categoria da qual fazem parte os genômicos. O que são medicamentos inteligentes? Que país está à frente das pesquisas com esses produtos? Quando eles deverão ganhar o mercado?

**Rosane Scheibe** - São medicamentos desenvolvidos contra alvos moleculares definidos, a partir do conhecimento das estruturas e interações moleculares específicas de cada participante do processo. Os países que estão à frente, nestes estudos, são os Estados Unidos e países da Europa, onde as empresas farmacêuticas desenvolvem suas pesquisas básicas, muitas vezes, em parcerias com institutos de pesquisas e Universidades. Vários destes medicamentos estão já disponíveis, como o Glivec (mais

“Como os farmacogenômicos são medicamentos adaptados às necessidades e características do paciente, espera-se uma resposta terapêutica otimizada, aliada à baixa toxicidade”

informações sobre o Glivec estão abaixo, na última resposta), inibidores de proteases, etc.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - Outra novidade no mundo farmacêutico são as vacinas de DNA, que trarão carga de informações genéticas para ser aplicadas num receptor. O que as diferencia das vacinas de hoje, do ponto de vista da ação no organismo? Em que fase de estudos elas se encontram e quando deverão ser aplicadas em larga escala? Onde, no Brasil, elas estão sendo estudadas?

**Rosane Scheibe** - As vacinas de DNA apresentam uma abordagem bastante diferente das vacinas "tradicionais", especialmente pelo aspecto da produção do antígeno de um agente infeccioso pelas células do hospedeiro. Isto, porque estas vacinas consistem na inserção de um segmento de DNA específico do agente infeccioso em algumas células do hospedeiro, usando técnicas de DNA recombinante.

O DNA introduzido contém informação genética específica do agente, e será processado, de maneira a produzir um polipeptídeo deste agente. Este peptídeo é produzido pelas células do hospedeiro, a partir de informações de outro organismo, e será percebido pelo sistema imunológico, desencadeando o processo de geração da resposta imune.

Esta abordagem é bastante segura, uma vez que há introdução de um pequeno segmento de DNA do agente, incapaz de produzir doenças, em contraste com vacinas de agentes atenuados ou inativados. Ainda há a vantagem de estimulação das duas vias de resposta imune: humoral e celular. Como toda estratégia nova, existe o surgimento de vários questionamentos, especialmente com relação à incorporação de material genético de agentes infecciosos, questões éticas, toxicidade, etc. São vários grupos brasileiros trabalhando, nesta área,

em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas, Rio Grande do Sul, etc.

Porém, apesar dos grandes esforços e da sua potencialidade, estas estratégias têm sua aplicação grandemente limitada, pois os vetores mais eficientes derivam de vírus, ou a construção genética envolvida utiliza um promotor viral para permitir a expressão do gene exógeno, o que para vacinas distribuídas em larga escala apresenta problemas sérios. Eu acredito que tanto as vacinas de DNA, como a terapia gênica, só serão alavancadas, quando novos vetores e sistemas de expressão que não utilizem material viral forem desenvolvidos.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - Um grande conhecimento conquistado em favor da pesquisa sobre medicamentos é a modelagem molecular. Do que se trata e o que ela representa de evolução para o setor farmacêutico?

**Rosane Scheibe** - Consiste em determinar um modelo tridimensional de moléculas biológicas, a partir da seqüência de aminoácidos de um polipeptídeo, por exemplo. Este modelo, desenvolvido com o auxílio de computadores e programas específicos, permite que sejam estudados sítios de ligação com substratos e cofatores, domínios e motivos específicos nesse polipeptídeo, alterações conformacionais, de acordo com meio e condições de pH, permitindo inclusive simulações de interação com outros elementos.

No setor farmacêutico, esta área tem sido bastante explorada, especialmente, na investigação de inibidores específicos para um determinado domínio de proteínas derivadas de agentes infecciosos, ou pro-



teínas produzidas sob condições anormais, como no câncer, doenças auto-imunes, etc.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - Que estudos o Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUC/RS vem desenvolvendo, no campo da genética?

**Rosane Scheibe** - O Instituto de Pesquisas Biomédicas da PUCRS é composto por dez laboratórios de pesquisa. Alguns destes laboratórios desenvolvem suas linhas, usando a biologia molecular em áreas, como biologia tumoral, imunologia molecular e vacinas de DNA, perfil genético e medicina preditiva e diagnóstico molecular.

**PHARMACIA BRASILEIRA** - O Brasil está atualizado nas pesquisas em genética com vistas à produção de medicamentos?

**Rosane Scheibe** - Sim, o Brasil está relativamente bem situado no campo científico, mas não na área de medicamentos. Temos excelentes pesquisadores e uma gama de pesquisas de relevância internacional sendo desenvolvidas, aqui. Por exemplo, somos o único País da América Latina a integrar o Projeto Genoma Internacional, um grupo que envolve vários outros países do mundo, também na medicina regenerativa - pelo uso de células-tronco - estamos muito bem situados no panorama mundial, entre outras. Na área de medicamentos, alguns grupos estão estudando novas drogas, a partir da nossa biodiversidade, que é um recurso maravilhoso.



PHARMACIA BRASILEIRA - O que falta para o País dar um salto nesse setor? Mais incentivo financeiro?

**Rosane Scheibe** - Falta um maior comprometimento das agências de fomento, mais incentivos financeiros, desenvolvimento de programas de convênio e interação internacional. Em vários outros países, como Estados Unidos, existe uma participação maciça do setor industrial, o que certamente não ocorre, aqui. Por outro lado, é preciso lembrar que as atividades de pesquisa não devem ser apenas "financiadas sob encomenda" por empresas, o que poderia reduzir seu potencial.

Talvez, um caminho fosse a criação de fundo de apoio à pesquisa (que pode e deve ser direcionada a determinadas áreas) com contribuições contínuas por parte das indústrias, e que, respeitando a criatividade e peculiaridades da própria pesquisa, gere conhecimentos de maior qualidade.

PHARMACIA BRASILEIRA - O arsenal terapêutico que se anuncia será algo acessível aos países pobres, ou ficará restrito aos países do Primeiro Mundo? O resultado dessas

"Acredito que haverá um incremento da produção de hormônios peptídicos por tecnologia de DNA recombinante, bem como alterações de propriedades nutricionais e até inserção de propriedades farmacológicas específicas em alimentos, além do desenvolvimento de muitas outras estratégias"

pesquisas será distribuído, podendo beneficiar as populações carentes?

**Rosane Scheibe** - Obviamente, como todas novas estratégias terapêuticas, os custos em pesquisa, desenvolvimento e testes clínicos são bastante elevados. Porém, há necessidade de ter-se um mercado amplo para absorver estes produtos e, neste sentido, acredito que a tendência é sua popularização.

Não saberia precisar quanto tempo isso levaria, pois sua aplicação prática ainda é incipiente. Estamos no início desta jornada e, quem sabe, es-



tes medicamentos estejam amplamente disponíveis e popularizados, em alguns anos.

PHARMACIA BRASILEIRA - A novela "O Clone", da TV Globo, deixou um rastro enorme de indagações sobre a clonagem humana. Aproveitando o calor dessas discussões, gostaria de lhe perguntar: uma pessoa clonada trará diferenças biológicas e bioquímicas em relação a uma pessoa concebida pelos meios naturais? Se isso acontecer, os medicamentos indicados para um clone teriam que ser diferentes, adaptados à sua realidade orgânica?

**Rosane Scheibe** - Primeiramente, a clonagem ainda é uma tecnologia experimental, com limitações em termos de resultados satisfatórios. Eu, pessoalmente, não sou favorável à clonagem humana, e acredito que, com as estratégias que utilizam células-tronco com fins terapêuticos, a clonagem humana perdeu grande parte de sua justificativa.

De qualquer forma, um clone é um indivíduo formado, a partir do conjunto de instruções genéticas de células pertencentes a outro indivíduo, inclusive células já diferenciadas. Até o momento, não há estudos suficientes que comprovem que um clone teria alterações comparado às alterações inerentes entre indivíduos concebidos por meios naturais, especialmente com relação a um possível envelhecimento precoce.

Gostaria de ressaltar que, mesmo possuindo o material genético derivado de outro indivíduo, um clone humano seria, antes e em primeiro lugar, um ser humano cujo comportamento e caráter seriam frutos não apenas da genética, mas de

sua interação com o ambiente, experiências vividas, etc. Desta forma, este clone seria capaz de viver completamente sua condição humana e compartilhando das mesmas características biológicas e bioquímicas que qualquer outro indivíduo, respeitando

seu perfil genético.

PHARMACIA BRASILEIRA - Que outra novidade está para ser anunciada, vindo dos laboratórios de pesquisa em genética e que tenha ligação com o medicamento?

**Rosane Scheibe** - Já existem medicamentos disponíveis e desenvolvidos para alvos moleculares definidos, como o Iressa, da Astra Zeneca, e o Glivec, da Novartis, entre outros. O Glivec é utilizado especialmente no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC). A LMC normalmente resulta de uma alteração genética denominada translocação entre os cromossomos 9 e 22, que consiste na quebra e religação "trocada" de segmentos destes cromossomos, com a formação do cromossoma Philadelphia.

No ponto de religação, há a fusão de segmentos de dois genes distintos, *bcr* e *abl*, formando a proteína *Bcr-Abl*, característica na LMC que desencadeia proliferação celular. O Glivec é um inibidor seletivo desta proteína de fusão, que bloqueia a proliferação e induz à morte das células que apresentam esta fusão.

Além destes medicamentos, acredito que haverá um incremento da produção de hormônios peptídicos por tecnologia de DNA recombinante, bem como alterações de propriedades nutricionais e até inserção de propriedades farmacológicas específicas em alimentos, além do desenvolvimento de estratégias, como utilização de células-tronco na regeneração de tecidos, através da reposição de células destruídas por patologias, como derrames e infartos.