

Seqüenciamento genético permitirá identificação prévia de pacientes com resistência à medicação

Pesquisa identifica três mutações genéticas em pacientes com leucemia

CLAYTON LEVY

clayton@reitoria.unicamp.br

Pesquisadores do Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro) da Unicamp acabam de registrar, pela primeira vez no Brasil, três mutações genéticas em pacientes com leucemia mielóide crônica, responsáveis pela resistência à droga mesilato de Imatinib, considerada atualmente como uma das principais armas contra a doença. Uma das mutações ainda não havia sido descrita na literatura. O resultado da pesquisa possibilitará identificar com antecedência, através de sequenciamento genético, os pacientes que poderão apresentar resistência ao medicamento, permitindo aos médicos adotar outras condutas terapêuticas.

O estudo foi um dos vencedores do 1º Prêmio de Oncologia Novartis-Saúde, na categoria Trabalhos Científicos, promovido pela empresa de capital suíço Novartis, que investe cerca de US\$ 3 bilhões por ano em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos em 140 países. Intitulado *Mutações de ponto do gene BCR/ABL em pacientes com leucemia mielóide crônica resistentes ao mesilato de imatinib (Glivec)*, o trabalho foi desenvolvido pelos pesquisadores Edson Ichihara, Natasha Busoli, Afonso C. Vigorito, Márcia T. Delamain, Irene Lorand-Metze, Sara T. Saad, Cármio de Souza e Kátia B. B. Pagnano. O pró-reitor de Pesquisa, Fernando Ferreira Costa, também participou do trabalho. O resultado foi anunciado no final de abril, em São Paulo.

Segundo as estatísticas, a incidência da leucemia mielóide crônica no mundo varia de um a dois casos/ano a cada 100 mil habitantes. A doença, caracterizada pelo

aumento dos glóbulos brancos, é causada pela presença do cromossomo Filadélfia (ou Ph1), resultante de uma translocação recíproca de material genético entre os cromossomos 9 e 22. Esta fusão origina o gene híbrido *BCR/ABL*, que codifica uma proteína citoplasmática de atividade tirosina quinase, responsável pelo surgimento da leucemia. O mesilato de Imatinib, conhecido comercialmente como Glivec, age como inibidor dessa proteína.

Mutações na proteína responsável pelo surgimento da doença são descritas na literatura como um dos mecanismos frequentemente associados à resistência ao Imatinib por parte dos pacientes. Nos países desenvolvidos, vários grupos de pesquisadores já identificaram pelo menos 14 mutações diferentes nas células leucêmicas de pacientes que desenvolveram resistência ao Imatinib. No Brasil, porém, ainda não há publicações descrevendo as mutações mais frequentes.

“Nosso estudo abre espaço para um combate mais eficiente à doença”, diz a pesquisadora Kátia Borgia Pagnano, que coordenou a pesquisa. Segundo ela, além da importância prognóstica, a detecção de novas mutações pode ser útil no desenvolvimento de novas terapêuticas para os casos resistentes e auxiliar no desenho de terapias com múltiplas drogas que previnam o surgimento de células resistentes.

O estudo envolveu cinco pacientes do Hemocentro com quadro avançado da doença. Entre eles, quatro apresentaram mutações que impedem a resposta do organismo ao Imatinib. Num dos pacientes não foi detectada nenhuma mutação, estando a resistência ao medicamento associada a outros fatores. Além de duas mutações já relatadas na literatura (F359V e E255K), a pesquisa também reve-

lou uma outra ainda não registrada, classificada como E279K. “Sua importância clínica necessita de maiores estudos”, diz a pesquisadora. “O estudo está em andamento e atualmente estão sendo pesquisadas mutações também em pacientes que ainda não desenvolveram resistência à droga”, completa.

Os primeiros estudos com o Glivec começaram a ser feitos no exterior em 1998. Em alguns países, a droga já é adotada como medicamento de primeira linha no combate à leucemia mielóide crônica. Segundo Kátia, não se trata de uma quimioterapia convencional porque o medicamento foi desenvolvido para atacar apenas a proteína alterada. “É uma terapia dirigida que não afeta as células normais”, explica. No Brasil, os estudos começaram somente em 2002. No Hemocentro, até o final do ano passado, 48 pacientes vinham sendo tratados com Glivec. Desse total, 11 (22,9%) apresentaram resistência. Kátia destaca que a população tratada era constituída predominantemente (62% dos casos) por pacientes com doença em fase avançada na época do início do tratamento com imatinib.

Além do trabalho premiado, outras duas pesquisas do Hemocentro foram relacionadas entre os dez finalistas do 1º Prêmio de Oncologia Novartis Saúde Brasil. Um deles, assinado por Irene Lorand-Metze, Vanessa Aparecida Vieira e Kátia Borgia Barbosa Pagnano, investigou a “Análise do uso do Imatinib (STI-571) em pacientes com leucemia mielóide crônica”. O outro, produzido no Laboratório de Biologia Molecular e Genômica do Hemocentro, é de autoria dos pesquisadores Fernando Lopes Alberto, Fernando Costa e Tarcísio de Souza Peres. Ele enfatiza a “Avaliação do transcriptoma da leucemia mielóide crônica por Orestes (Open Reading Frame Expression



Fotos: Antoninho Perri

A pesquisadora Kátia Borgia Pagnano: “Estudo abre espaço para um combate mais eficiente à doença”

Sequence Tags).

Os outros dois trabalhos premiados são: *Clonagem gênica da t(1;5)-(q23;q33) em doença mieloproliferativa associada à eosinofilia: envolvimento do PDGFRB e resposta a imatinib*, desenvolvido por Elvira R. P. Velloso, Luiz Fernando Lopes e Ricardo C. T. Aguiar Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Hospital A.C. Camargo e Dana Faber Cancer Ins-

titute e Harvard Medical School São Paulo - SP/ Boston - EUA; e *Efeito anti-tumoral do zoledronato nas células das doenças linfoproliferativas crônicas, apresentado pelos pesquisadores Raquel Ciuvalschi Maia e Déborah Vidal Vasconcellos* Laboratório de Hematologia Celular e Molecular, Serviço de Hematologia do Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer - INCa, no Rio de Janeiro.

Fórum Permanente debate o empreendedorismo



Victor Queiroz, diretor-presidente da Fejesp: “O empreendedorismo tem permitido uma visão mais holística”

ANTONIO ROBERTO FAVA

fava@unicamp.br

O ensino de empreendedorismo, embora venha sendo tema de constantes debates nas universidades, ainda é um assunto pouco explorado.

Nesta segunda-feira (17), a partir das 9 horas, a matéria volta a ser debatida durante o Fórum Permanente de Empreendedorismo, que será realizado no auditório da Faculdade de Engenharia Química da Unicamp (FEQ), organizado pelas Empresas Juniores da Universidade, com apoio da Coordenadoria de Relações Institucionais e Internacionais da Unicamp (CORI) e Coordenadoria Geral da Universidade (CGU). Nesta entrevista ao *Jornal da Unicamp*, o diretor-presidente da Federação das Empresas Juniores do Estado de São Paulo (Fejesp), Victor Queiroz, fala dos propósitos do Fórum e da revolução do empreendedorismo no País.

JU – Que tipo de revolução o empreendedorismo apresenta no sistema educacional da universidade brasileira?

Victor Queiroz – O Brasil é o sexto país mais empreendedor do mundo, num universo de 31 países pesquisados. É também o sexto colocado no ranking dos piores países para se abrir uma empresa. Hoje, 99% das empresas do país são micro e pequenas, respondendo por uma boa parcela do PIB do Brasil. É nesse contexto que o empreendedorismo nas universidades se

encaixa: a universidade não pode mais seguir apenas a orientação de preparar grandes pesquisadores para atuar nas grandes corporações. É preciso orientar o ensino e o ambiente universitário para que o jovem seja preparado para a carreira empreendedora, para abrir seu próprio negócio.

JU – Que tipo de estímulo é oferecido ao estudante?

Victor Queiroz – O empreendedorismo oferece a oportunidade de realização pessoal, visto que o estudante irá comandar seu próprio negócio, com outros colegas como sócios. Permite ao estudante criar uma consciência coletiva, de não pensar apenas no seu preparo para obter a sua vaga no mercado de trabalho, mas também ajudá-lo a pensar em como pode contribuir para o desenvolvimento do país por meio de sua empresa.

JU – Quais as principais experiências que o empreendedorismo tem trazido ao aluno?

Victor Queiroz – Tem permitido uma visão mais holística, envolvendo várias áreas do conhecimento, além da sua área de estudo. No curso, um jovem inserido no ambiente empreendedor adquire não apenas competências técnicas. Desenvolve um cidadão – e não apenas um profissional – mais preparado.

JU – Qual o impacto que tem provocado na sociedade civil?

Victor Queiroz – Empreendedorismo está diretamente ligado ao desenvolvimento econômico e social. Envolto por um ambiente empreendedor, que pode estimular maior geração de emprego e renda. A economia se desenvolve dessa forma.

JU – Como funciona a “Oficina do Empreendedor”?

Victor Queiroz – A Oficina envolve muito a mobilização do corpo docente e discente das universidades. Não é uma metodologia de ensino de empreendedorismo, mas de aprendizado de empreendedorismo.

JU – Quais os resultados obtidos nas escolas que adotaram o empreendedorismo?

Victor Queiroz – Verificou-se que os índices de geração de negócios, a partir de alunos de graduação, hoje são muito maiores e a manutenção das empresas no mercado, também. Sendo formadas por pessoas com nível superior e no ambiente de pesquisa e inovação das universidades, essas empresas novas carregam um potencial surpreendente, atuando basicamente em áreas de tecnologia de ponta, o que é importante para o desenvolvimento do país. Não precisamos que sejam abertas empresas com negócios de baixo valor agregado – padarias, lanchonetes, oficinas etc. Precisamos de empresas de ponta, e essas deverão surgir em dois ambientes: nas universidades e nos parques tecnológicos.