

GENÔMICA E FARMACOGENÔMICA

Disciplina: Fundamentos de Genética e Evolução

Aluno: Ayslan Câmara de Moura Silveira

Desde a descoberta da dupla fita de DNA surgiram diversas ciências, entre elas a genética e a biologia molecular. Os estudos surgiram com o objetivo de conhecer o funcionamento de uma célula ou organismo, além de conhecer possíveis doenças e tentar encontrar a cura.

Para que isso fosse possível foram descobertas várias técnicas, entre elas o sequenciamento do genético, afim de descobrir a sequência das bases nitrogenadas do DNA. Dentre essas técnicas podemos citar o método de Sanger, o Pirosequenciamento e o Ion Torrent.

O sequenciamento de genomas é o primeiro passo para obter uma descrição completa da composição molecular de cada organismo, pois todas informações necessárias para construção estão presentes no DNA genômico (Entretanto a interpretação estas informações ainda é um problema).

Comparação de genomas de diversos indivíduos permitiram correlacionar características e síndromes com mutações de determinados *locus* do genoma (mesmo que não tenhamos ideia da função deste *locus*). Comparações entre genomas de espécies próximas permite o melhor entendimento dos mecanismos de evolução de genomas. E um melhor conhecimento do genoma permite com que manipulemos este com maior facilidade.

Genomas possuem grande número de bases em seu genoma (10^5 a 10^{12}) e até o momento as técnicas existentes de sequenciamento conseguem amostrar apenas algumas centenas de bases por reação. Deste modo, o genoma tem que ser sequenciado de forma descontínua com milhares de reações sendo realizadas em paralelo para obtenção da informação necessária.

Isto gera uma grande quantidade de sequências derivadas do genoma que se apresentam de forma desconexa, visto que não existe nenhuma propriedade intrínseca que permite a ordenação inequívoca destas. Deste modo um dos grandes desafios ao sequenciar genomas é a montagem destas sequências de modo que elas possam reproduzir a ordenação encontrada nos cromossomos.

Recentemente, com o sequenciamento do genoma humano têm sido muito destacados os efeitos associados às variações genéticas comumente encontradas no genoma humano. O ramo da farmacologia clínica que estuda o impacto dessas variações nas respostas às drogas é a farmacogenética, quando o impacto de um ou poucos genes sobre a resposta à droga é avaliado, ou a farmacogenômica, quando vários genes são estudados.

Variações genéticas são chamadas de polimorfismos genéticos quando ocorrem com frequência maior que 1% em determinada população. Elas podem ser de vários tipos (deleção/ inserção, SNPs, VNTR, entre outros). Entretanto, o tipo mais comum, responsável por aproximadamente 90% da variabilidade entre os indivíduos, é o SNP (single nucleotide polymorphism).

Um SNP acontece quando, por exemplo, verifica-se uma substituição de uma base “A” (adenina) por “T”(timidina) numa determinada posição do genoma. Na verdade, milhões de polimorfismos vêm sendo identificados e catalogados. No entanto, apenas alguns deles apresentam consequências funcionais, ou seja, acarretam alterações na expressão gênica, na síntese ou atividade biológica das proteínas codificadas pelo gene que os contém, podendo assim alterar as respostas às drogas.

Por exemplo: quando um SNP ocorre numa região codificadora do gene de um receptor, a substituição de uma base do DNA por outra pode levar a uma substituição de um aminoácido, causando alterações estruturais do receptor, afetando sua interação com ligantes endógenos e/ou aos fármacos.

Já existem indícios que variações genéticas podem alterar proteínas importantes para a farmacocinética e/ou farmacodinâmica das drogas modulando seus efeitos terapêuticos. A farmacogenômica se tornará uma ferramenta para otimizar decisões terapêuticas, principalmente nos casos em que a conduta médica-padrão não alcança bons resultados.

O mapeamento genético será relevante para prevenir as reações adversas em pacientes mais predispostos. Isso porque existem indivíduos que podem metabolizar os medicamentos mais rapidamente, o que compromete a ação farmacológica da medicação. Sendo assim, com uma análise individual dos farmacogenes, será possível prever essa situação e ajustar ou suspender o medicamento caso a continuação do tratamento não seja benéfica para o paciente.

Nos Estados Unidos, existe a recomendação da dosagem terapêutica conforme o perfil genético para diferentes enzimas metabolizadoras dos medicamentos. Por essa classificação o paciente poderá receber uma dose abaixo ou acima da padronização recomendada nos protocolos clínicos e obter a resposta terapêutica ótima em relação as suas condições fisiopatológicas.

Com isso podemos concluir que a farmacogenômica é uma estratégia clínica que vem ganhando destaque a cada nova descoberta. A identificação dos polimorfismos genéticos poderá prever a dosagem mais adequada do medicamento, prevenir reações adversas e contribuir para o uso racional do medicamento. Além disso, a associação de práticas farmacêuticas como forma de melhorar os aspectos comportamentais possibilitará maior sobrevida e menor incidência de complicações nos pacientes.