



SBCSaúde
Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde

Medicina Genômica Biotecnologia e inovações em Saúde



Editora SBCSaúde

Medicina genômica, biotecnologia e inovações em saúde

Benedito Rodrigues da Silva Neto
Mônica de Oliveira Santos

GO
SBCSAÚDE
2018

Copyright © da Editora SBCSaúde Ltda

Editor-chefe: Dra. Mônica de Oliveira Santos

Diagramação: Editora SBCSaúde

Capa: Bruno Lemes Marques

Revisão: Corpo editorial

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO

N469/S237

Medicina genômica, biotecnologia e inovações em saúde/ Benedito Rodrigues da Silva Neto, Mônica de Oliveira Santos [organizadores]. 1 ed - Goiânia: SBCSaúde, 2018.

77 p.

Incluída bibliografia

ISBN 978-65-80238-01-9

1. Medicina 2. Genômica 3. Biotecnologia 4. Saúde

Índice para catálogo sistemático

1. Medicina e saúde 610

Editora SBCSaúde: <http://sbcsaude.org.br/>

E-mail address: publicacoes@sbcsaude.org.br

Corpo Editorial

Dra. Aline Helena da Silva Cruz/ UFG - GO

Dra. Aline Raquel Voltan/ UNIRV - GO

Dra. Aliny Pereira de Lima/ UFG - GO

Dra. Andrielle de Castilho Fernandes/ UNIFAN - GO

Dr. Aroldo Vieira de Moraes Filho/ UNIFAN - GO

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto/ UFG - GO

Me. Carla Cardoso da Silva/ UNIFAN - GO

Dra. Caroline Silva Borges/ UFG

Dra. Debora de Jesus Pires/ UEG – GO

Dr. Ernane Gerre Pereira Bastos/ ULBRA- TO

Dra. Juliana Santana De Curcio/ UFG - GO

Dra. Lilian Carla Carneiro/ UFG - GO

Me. Lorena Motta da Silva/ UEG - GO

Dr. Lucas Silva de Oliveira/ UNB - DF

Dr. Luiz Paulo Araújo dos Santos/ UFG - GO

Dra. Mônica de Oliveira Santos/ UFG - GO

Dra. Mônica Santiago Barbosa/ UFG – GO

Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho/ UFOB - BA

Dra. Patricia Fernanda Zambuzzi Carvalho/ UFG – GO

Dra. Tereza Cristina Vieira de Rezende/ Universität Basel - Switzerland

*Corresponding authors:

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto
MSc. Bioquímica e Biologia Molecular
Ph.D Medicina Tropical e Saúde Pública
PostDoc. Genética Molecular e Proteômica
Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP, Goiânia, GO, Brazil.
Phone/fax: +55 62 981873567
E-mail address: dr.neto@ufg.br

Dra. Mônica de Oliveira Santos
MSc. Bioquímica e Biologia Molecular
Ph.D Patologia Molecular e Bioquímica
PostDoc. Ciências da Saúde
Universidade Federal de Goiás – UFG
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP, Goiânia, GO, Brazil.
Phone/fax: +55 62 984234217
E-mail address: mosbio21@gmail.com

Sumário

CAPÍTULOS:

PERSPECTIVAS ATUAIS DA BIOTECNOLOGIA	5
A IMPORTÂNCIA DA CIENCIOMETRIA NAS ANÁLISES QUANTITATIVAS DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA	11
A TECNOLOGIA PROTEÔMICA COMO ESTRATÉGIA APLICADA AO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	16
BANCOS DE DADOS E FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA	20
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: ASPECTOS GENÉTICOS E DIAGNÓSTICOS MOLECULARES.....	27
FARMACOGENÔMICA: UM BREVE RELATO	49
INTOLERÂNCIA À LACTOSE COM ÊNFASE NA HERANÇA GENÉTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	55
EPIGENÉTICA E INOVAÇÕES EM SAÚDE	69

PERSPECTIVAS ATUAIS DA BIOTECNOLOGIA

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

As origens da Biotecnologia

A biotecnologia é a tecnologia baseada na biologia; é a aplicação de princípios científicos e de engenharia ao processamento ou produção de materiais por agentes biológicos para fornecer bens e serviços¹.

Atualmente observamos a junção de várias ciências como, a biologia, a química, a engenharia, a nutrição, a medicina entre outras, na elaboração de processos e técnicas que utilizam a “biotecnologia” para seu desenvolvimento.

Sua origem iniciou nas manipulações básicas de seres vivos, ainda sem o uso de técnicas avançadas, mas apenas a manipulação pura de alimentos e cruzamentos intencionais de animais. Os povos da Mesopotâmia, do Egito e da Índia foram grandes contribuintes no desenvolvimento de processos como a de fabricação de cerveja e a produção de pães².

Antes e durante a segunda guerra mundial países como a Inglaterra e os Estados Unidos usaram processos fermentativos para a produção de etanol e de acetona na intenção de usar como combustível e explosivos^{2,3}.

Povos antigos já selecionavam animais mais robustos e saudáveis para a procriação. As plantas também passaram por essas seleções, onde características mais interessantes para uma determinada situação são desejadas e selecionadas^{4,5}.

Em 1973, Cohen e seus colaboradores, descreveram técnicas de DNA recombinante (rDNA), demonstrando que os seres humanos poderiam manipular diretamente sequências de genes em organismos. Essas técnicas foram o ponta pé para várias outras pesquisas de

manipulação gênica, os primeiros exemplos incluem insulina humana sintética, a produção de interferon, de hormônios entre outros^{1,8}.

Atualmente há muita discussão e dinheiro investidos em biotecnologia. São inúmeras as utilidades dessa área, sendo o avanço tecnológico muito rápido, existe uma necessidade contínua de vigilância pelos órgãos governamentais competentes na fiscalização para regulamentação dos produtos e respeito aos valores éticos e bioéticos.

Perspectivas de Produtos da Biotecnologia

Uma frase de consenso é: “*Tecnologia gera mais tecnologia*”. Portanto é esperado que a complexidade dos experimentos em biotecnologia aumente e na mesma direção aumenta-se também os investimentos, os benefícios e infelizmente os riscos, figura 1.

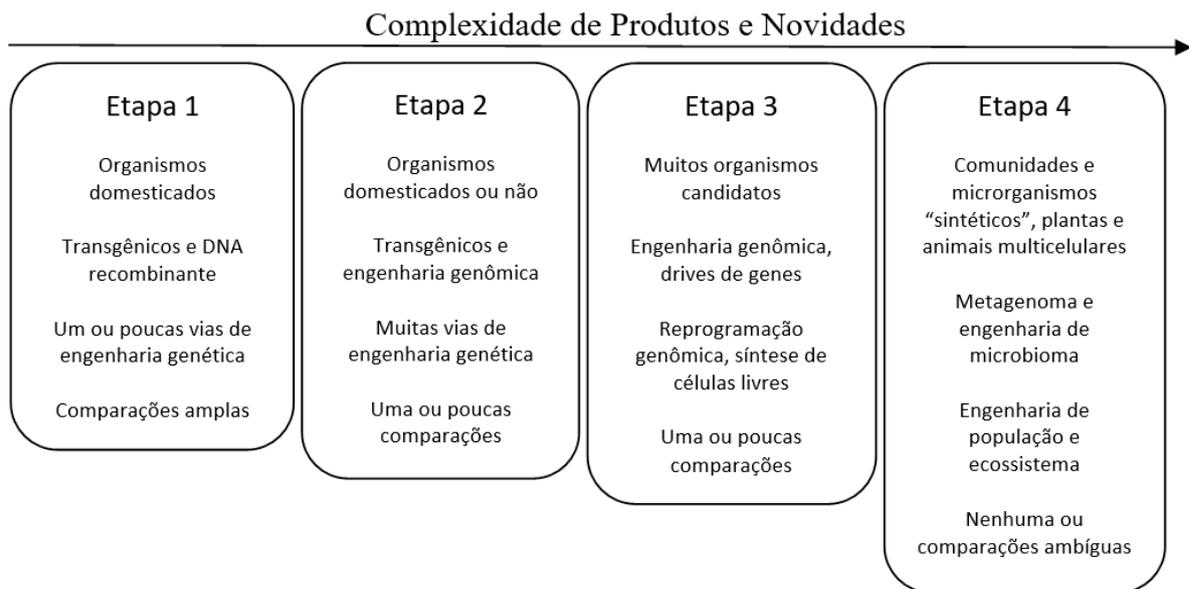


Figura 1: Características dos produtos biotecnológicos futuros organizados por níveis semelhantes de complexidade em termos de tipos e número de organismos, genes e características envolvidas. Adaptado⁷.

Em relação as novidades da biotecnologia algumas trazem muitas oportunidades para diversas áreas como por exemplo, a edição de genes demonstrada pela técnica *CRISPR-Cas9* e outras variações. A correção de erros genéticos bem como, características novas podem ser inseridas em seres vivos usando essa e outras técnicas em desenvolvimento⁹.

Muitas pesquisas e produtos desenvolvidos pela biotecnologia já estão a disposição para aplicação no meio ambiente, em animais e humanos, tabela 1.

Tabela 1: Estágio de desenvolvimento de alguns produtos de biotecnologia para uso no meio ambiente, em animais e humanos.

Produtos de biotecnologia para uso amplo no meio ambiente, em animais e humanos				
	Descrição do Produto	No mercado	Em desenvolvimento	Conceito de estágio inicial
Plantas e Produtos Vegetais	Culturas <i>Bt</i> com DNA recombinante (rDNA)	✓		
	Culturas resistentes a herbicidas com rDNA	✓	✓	
	Culturas resistentes a doenças com o rDNA	✓	✓	
	Culturas modificadas com RNAi	✓	✓✓✓	✓✓✓
	Musgo perfumado		✓	
	Plantas brilhantes para bricolagem		✓	
	Culturas editadas pelo genoma		✓✓✓	✓✓✓
	Colheitas com nocautes CRISPR		✓✓✓	✓✓✓
	Gramíneas para fito remediação		✓	
	Plantas como sentinelas		✓	
	Culturas com maior eficiência da fotossíntese		✓	
	Plantas sempre florescendo			✓
	Plantas não reguladoras de nitrogênio			✓
	Árvores bioluminescentes			✓
	Plantas com drives genéticos para fins de conservação			✓
Plantas com drives genéticos para fins agrícolas			✓	
Animais e Produtos Animais	Peixe zebra fluorescente	✓		
	Insetos estéreis		✓	
	Animais editados por genoma		✓	✓
	Leite de cabra com alergia reduzida		✓	
	Ratos detectores de minas terrestres		✓	
	Animais revividos de quase extinção ou extinção			✓
	Animais com genes para o controle de mamíferos invasivos			✓
	Animais com genes para o controle de pragas de insetos			✓
Micróbios e Produtos Microbianos	Biossensores/ bioreportadores		✓	
	Biorremediação		✓	
	Cepas de algas projetadas		✓✓✓	
	Simbiontes fixadores de nitrogênio		✓	
	Probióticos			✓
	Comunidades microbianas com engenharia genética			✓✓✓
	Biolixiviação			✓✓✓
Organismos Sintéticos / Ácidos Nucleicos	Produtos sem células		✓	
	Códigos de Barras de DNA para rastrear produtos	✓	✓	
	Spray à base de RNA para controle de pragas de insetos		✓	
	Organismos genomicamente recodificados			✓
	Biossensores híbridos biológicos/mecânicos		✓	✓
Produtos de biotecnologia para uso restrito no meio ambiente, em animais e humanos				
Animais/ Plantas e Produtos de Origem Animal	Animais de laboratório transgênicos	✓	✓✓✓	
	Salmão geneticamente modificado cultivado em instalações terrestres	✓		
	Produtos derivados de culturas de células animais		✓✓✓	✓✓✓
	Polímeros produzidos por plantas para uso industrial		✓	
	Culturas com efeito de estufa com nocautes CRISPR		✓	
Micróbios e Produtos Microbianos	Enzimas industriais	✓	✓	✓
	Produtos químicos de base biológica para substituir as matérias-primas de combustíveis fósseis	✓	✓	✓
	Micróbios bioluminescentes para uso doméstico e paisagístico		✓	✓
	Moléculas derivadas de levedura para criação de produtos	✓	✓✓✓	✓✓✓
	Seda sintética		✓	
	Antimicrobianos derivados de bactérias		✓	
	Cepas bacterianas geneticamente modificadas para produtos à base de fermentação		✓✓✓	

	Sistemas microbianos de fase gasosa		✓	
	Produtos derivados de algas		✓✓✓	✓✓✓
	Probióticos			✓
	Lixiviação/ organismos de reciclagem de metal			✓
Organismos Sintéticos / Ácidos Nucleicos	Órgãos humanos em chips (Organ-on-chip)		✓	
	Plataforma de <i>Vibrio natriegens</i>	✓	✓	
	Organismos genomicamente recodificados		✓✓✓	✓✓✓
	Sistemas de expressão livres de células		✓✓✓	✓✓✓
	Biossensor híbrido biológico-mecânico		✓	✓
	Biossensores implantáveis		✓	✓

✓✓✓ área avaliada como de alto potencial de crescimento. Dados do Comitê de Produtos Futuros em Biotecnologia dos Estados Unidos da América (EUA)/ Washington-DC, 2017⁷. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442203/table/tab_2-4/?report=objectonly>.

Perspectivas sobre o crescimento da Biotecnologia

Observa-se um investimento crescente por parte do governo e empresas no setor de biotecnologia nos países desenvolvidos. Mais de 40 países, incluindo os Estados Unidos, criaram estratégias nacionais ou prioridades internas para desenvolver e promover a bioeconomia combinando os setores de inovação tecnológica, crescimento econômico, sustentabilidade ecológica e eficiência de recursos^{7,10}. Em 2015, as empresas de biotecnologia dos Estados Unidos arrecadaram mais de US \$ 61 bilhões para investimento em projetos⁷.

Na contramão do desenvolvimento científico e tecnológico, o Brasil vem diminuindo o investimento geral (público e empresarial) em projetos de pesquisa e inovação. Em 2013, o Brasil estava na posição 49º no ranking mundial de inovação caindo para 64º lugar em 2018^{10,11}.

Observa-se que muitos produtos biotecnológicos futuros serão semelhantes aos produtos biotecnológicos já existentes, mas podem ser criados por meio de novos processos e que as plataformas que disponibilizam informações biotecnológicas serão fundamentais para a criação de novos produtos com menor tempo de desenvolvimento⁷.

Referências

1. Thieman, W.J.; Palladino, M.A. (2008). *Introduction to Biotechnology*. [S.l.]: Pearson/Benjamin Cummings.
2. Bunders, J.; Haverkort, W.; Hiemstra, W. "Biotechnology: Building on Farmer's Knowledge". Macmillan Education, Ltd, 1996.

3. Dahms, A. Stephen (1 de julho de 2004). Biotechnology: What it is, what it is not, and the challenges in reaching a national or global consensus. *Biochemistry and Molecular Biology Education*. **32**(4): 271–278.
4. Bunders, J.; Haverkort, W.; Hiemstra, W. "Biotechnology: Building on Farmer's Knowledge". Macmillan Education, Ltd, 1996.
5. Fischer K, Ekener-Petersen E, Rydhmer L, Björnberg KE. Social impacts of GM crops in agriculture: A systematic literature review. *Sustainability*. 2015;7(7):8598–8620.
6. BIO (Biotechnology Innovation Organization). Advancing the Biobased Economy: Renewable Chemical Biorefinery Commercialization, Progress, and Market Opportunities, 2016 and Beyond. 2016. [October 11, 2016]. <https://www.bio.org/sites/default/files/BIO_Advancing_the_Biobased_Economy_2016.pdf>.
7. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2017. Preparing for Future Products of Biotechnology. Washington, DC: The National Academies Press. <<https://doi.org/10.17226/24605>>.
8. Reardon S. Welcome to the CRISPR zoo. *Nature*. 2016;431(7593):160–163.
9. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, Corn JE, Daley GQ, Doudna JA, Fenner M, Greely HT, Jinek M, Martin GS, Penhoet E, Puck J, Sternberg SH, Weissman JS, Yamamoto KR. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015;348(6230):36–38.
10. Jornal em Discussão. 07/11/2012 19:09:47
Situação da educação, do investimento em pesquisa e da participação da indústria deixam Brasil longe de líderes mundiais em inovação tecnológica. <<https://www.senado.gov.br/NOTICIAS/JORNAL/EMDISCUSSAO/inovacao/inovacao-tecnologica-no-mundo-brasil.aspx>>.
11. ranking mundial de inovação Brasil fica em 64º lugar em ranking mundial de inovação Publicado em 10/07/2018 - 13:33 Por Jonas Valente – Repórter Agência Brasil/ Brasília. <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2018-07/brasil-fica-em-64o-lugar-em-ranking-mundial-de-inovacao>>

A IMPORTÂNCIA DA CIENCIOMETRIA NAS ANÁLISES QUANTITATIVAS DE PRODUÇÃO CIENTÍFICA

Amanda Fernandes Costa

Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Goiás
Amanda_nx26@hotmail.com

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimiobioinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

A ciência deve ser considerada um amplo sistema social, e sua principal função é disseminar conhecimentos. Deve também assegurar padrões, e atribuir reconhecimento para trabalhos que têm contribuído para o desenvolvimento das ideias, representando então uma ferramenta social dotada de criticidade e dinamismo e que tem por objetivo gerar conhecimento a cerca de todos os aspectos da natureza (PINHEIRO e FERNEDA, 2007). Considerando-se a ciência como uma rede de produção de informação, mais especificamente, informação em forma de publicações, uma vez que é considerada uma publicação, qualquer informação que seja registrada e que esteja disponível para o uso comum, a ciência pode ser vista como uma empresa com insumos e resultados. Desta forma, a medição desses insumos e resultados gerados pela comunidade científica, constitui a base de indicadores científicos (SPINAK, 1998).

Nas últimas décadas, tem-se observado cada vez mais a expansão acelerada da ciência e da tecnologia, o que alertou para a necessidade de se avaliar esses avanços, assim como os desenvolvimentos por eles alcançados dentro das inúmeras áreas do conhecimento. Para isso, iniciou-se uma mensuração das taxas de produtividade dos centros de pesquisa e de pesquisadores individuais, para que se pudessem identificar as instituições e áreas de maior potencialidade e para o estabelecimento de prioridades no momento de alocação de recursos públicos (VANTI, 2002). Sendo assim é importante citar uma breve história da utilização da

cienciometria, na década de 1940 as instituições científicas aumentaram em número juntamente com o aumento de pesquisadores e recursos científicos e a partir daí se torna necessário a elaboração de políticas científicas, surgindo então a cienciometria. Na década de 60 começaram a surgir estudos publicados por pesquisadores como Solla Price e Eugene Garfield que enfatizaram essa métrica da ciência. Para solucionar problemas como o aumento de publicações científicas, o atraso de publicações, o acúmulo de papéis entre outros se julgou necessário a criação de uma disciplina que sistematizasse essas informações promovendo maior matematização (VANTI, 2011).

Depois da Segunda Guerra, os países cientificamente avançados começaram a elaborar e utilizar indicadores quantitativos que mostrassem claramente as tendências de produção científica. Nesse cenário, o papel dos pesquisadores começou a destacar-se, não só pela sua capacidade de equacionar problemas científicos e desenvolver soluções como de propor e validar tais indicadores, definindo seus alcances e limitações. Neste contexto surge então uma nova área, a “cienciometria” ou “cientometria”, cujo objetivo é gerar informações e discussões que possam contribuir para a superação dos desafios característicos da ciência moderna (LIMA-RIBEIRO *et al*, 2007). O termo surgiu na antiga União Soviética, URSS, e Europa Oriental e teve maior visibilidade com o início da publicação, em 1977, da revista *Scientometrics*, editada originalmente na Hungria e atualmente Holanda (GRANOVSKY, 2010; VANTI, 2002).

Também na União Soviética, em Kiev, no ano de 1996, surgiu a obra de Dobrov nomeada “A ciência sobre a ciência” (*Science about Science*). Nela o autor mostra uma definição da nova disciplina e trata a ciência como um processo de previsão, planejamento e gestão das atividades de pesquisa (GRANOVSKY, 2010). A cientometria, do modo que se apresenta hoje, constitui-se fundamentalmente um reducionismo bibliométrico. Mas, os conceitos primitivos da bibliometria derivam do começo do século XIX. Desde então, os fundamentos, técnicas, e aplicações desses métodos evoluíram pelo fato de que inúmeras pesquisas são feitas (LIMA-RIBEIRO *et al*, 2007)

A cienciometria é conhecida como a pesquisa quantitativa da produção científica. Por isso “conta” a produção científica, foi iniciada na década de 1960 pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) que desenvolveram os métodos para avaliar a atividade científica e tecnológica (. Porém á uma confusão do que se pode usar a cienciometria, isso devido à abundância de trabalhos e, sobretudo a variedade de objetivos

buscados, a tal ponto que, mesmo entre os especialistas da área há dificuldade de chegarem a um acordo a respeito de noções cruciais como: a terminologia empregada (bibliometria, cientometria, infometria, tecnometria). Definições dos limites de aplicação e, mais importante de tudo, sobre a evolução e o futuro profissional dos seus especialistas GARRIDO e RODRIGUES, 2011). Vanti (2002) considera que essas técnicas quantitativas de medição devem ser divididas em bibliometria, cientometria, informetria e mais recentemente, webometria. Todas têm objetivos parecidos propondo medir a divulgação do conhecimento científico e o fluxo da informação sobre temas diversos.

As abordagens informétricas, bibliométricas e cientométricas, pelas quais a ciência pode ser avaliada através dos resultados que alcançam, têm embasamento no pensamento de que a essência da pesquisa científica é a produção de conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento, Segundo a mesma autora, a área acadêmica começou a se interessar mais pela cientometria na década de 1980 isso por causa do surgimento de um banco de dados fornecidos para as universidades pelo Thomsom ISI (MACIAS-CHAPULA, 1998). Esse banco de dados dispõe de informações sobre as publicações de diversos periódicos, em diferentes abordagens e nos mais variados campos do conhecimento (STREHL e SANTOS, 2002). Com essa nova ciência na época, tornou-se possível avaliar a importância de determinado assunto, autor e/ou trabalho, além de mostrar as tendências e contribuições de uma determinada disciplina, pesquisador ou grupo de pesquisadores, instituição ou país em relação ao avanço científico e tecnológico mundial (MACIAS-CHAPULA, 1998; STREHL E SANTOS, 2002; LIMA-RIBEIRO *et al.*, 2007)

As revistas científicas são as bases de conhecimento para o sistema de ciência, tecnologia e inovação que participam disso porque tem o papel de registrar e a divulgar os artigos. O histórico de publicações de um periódico marca uma memória de conhecimentos, caracterizada tanto por seu conteúdo científico como pelo processo que levou à criação desse conteúdo (BERTUZO, 2004; PACHECO *et al.*, 2012). As abordagens cientométricas, pelas quais a ciência pode ser retratada, têm por base a noção de que a essência da pesquisa científica é a produção do conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento (LIMA-RIBEIRO *et al.*, 2007).

A cientometria é, então, um dispositivo de medida, baseado em técnicas estatísticas, que tem por objetivo identificar e tratar as informações contidas nas publicações científicas e técnicas, disponíveis nos sistemas de informação, principalmente, referências bibliográficas de artigos, de livros e de patentes além de evidenciar as tendências e contribuições de uma

determinada disciplina, pesquisador, instituição ou país em relação ao avanço científico mundial. Por isso, se faz importante analisar o papel destas diferentes publicações que apresentam uma vasta aplicação nas diferentes áreas que envolvem a produção científica (NONATO, 2003). Assim sendo, a cienciometria ao se focar no número de citações que podem ser usadas identifica áreas emergentes, novas metodologias, ou mesmo a estrutura de vários centros de pesquisa (PACHECO *et al.*, 2012).

Segundo Vanti, em 2002, as possibilidades de aplicação da cienciometria são amplas: identificar as tendências e o crescimento do conhecimento em uma área; identificar as revistas do núcleo de uma disciplina; mensurar a cobertura das revistas secundárias; identificar os usuários de uma disciplina; prever as tendências de publicação; estudar a dispersão e a obsolescência da literatura científica; prever a produtividade de autores individuais, organizações e países; medir o grau e padrões de colaboração entre autores; analisar processos de citação e co-citação; determinar o desempenho dos sistemas de recuperação da informação; avaliar os aspectos estatísticos da linguagem, das palavras e das frases; avaliar a circulação e uso de documentos em um centro de documentação e medir o crescimento de determinadas áreas e o surgimento de novos temas.

Os indicadores cienciométricos isoladamente não substituem as análises especializadas ou um método analítico, entretanto, tornam os dados da pesquisa visíveis e analisáveis, fazendo com que estes dados estejam á disposição de todos os interessados. Além disso, a partir da cienciometria torna-se possível identificar quais áreas da ciência necessitam de mais preocupação e atenção (LAURINDO e MAFRA, 2010). Sendo assim, as técnicas cienciométricas são importantes para identificar as tendências e o andamento do conhecimento, avaliar a produção científica em áreas da ciência. Consegue também adquirir diversas informações com a finalidade de conhecer o desenvolvimento científico e as tendências dentro do tema pesquisado, entre outras atividades (JUNQUEIRA *et al*, 2015). A cienciometria é essencial para ajudar na elaboração de políticas públicas, tanto para tomada de decisão no que tange a gestão de recursos de qualquer ordem (BITTENCOURT e PAULA, 2012).

Referências

BITTENCOURT, L.A.F., PAULA, A. Análise cienciométrica de produção científica em unidades de conservação federais do brasil. **Enciclopédia biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia**, v.8, N.14; 2012.

GARRIDO, R.G. & RODRIGUES, F.S. Os rumos da Ciência brasileira sob a ótica dos índices cienciométricos. **Revista do Biomédico**, n. 66. Disponível em <www.crbm1.gov.br/bio66/artigocien_66.asp>. Acesso em 28 de março de 2017.

GRANOVSKI, Y.V. Is it possible to measure Science? V. V. Nalimov's research in scientometrics. **Scientometrics**, v. 52, n. 2, p. 127-150, 2010.

JUNQUEIRA MGM, COSTA AF, NASCIMENTO FA, MOURA KKVO, RODRIGUES FM. Genetic polymorphism in endometriosis: Trends in scientific production. **Genet. Mol. Res.** 17 (1): gmr16039901. 2018.

LAURINDO, R.; MAFRA, T. Cienciometria da revista Comunicação & Sociedade identifica interfaces da área, **Comunicação & Sociedade**, n. 53, p. 233-260, jan./jun. 2010.

LIMA-RIBEIRO, M.S. et al. Análise cienciométrica em ecologia de populações: importância e tendências dos últimos 60 anos, Maringá, **Acta Scientiarum Biological Sciences**, v. 29, n. 1, p. 39-47, 2007.

MACIAS-CHAPULA, C. A. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da Informação**, Brasília, v. 27, n. 2, p. 134-140, maio/ago. 1998.

NONATO, R.M.S. Produção científica: por que medir? O que medir? **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v.1, n.1, p. 22-38. 2003.

PACHECO, R.C.S et al. A Revista Brasileira de Ciências Ambientais no contexto do Sistema Brasileira de CT&I. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, n.26, p. 75-100, 2012.

PINHEIRO, C.B.F; FERNEDA, E.A. A construção do conhecimento científico: a Web semântica como objeto de estudo. In: **VIII ENANCIB – Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação**. Salvador – Bahia, 2007.

SPINAK, E. Indicadores cienciométricos. **Ciência da Informação**, v.27, n.2, p. 141-148, 1998.

STREHL, L.; SANTOS, C.A. Quality indication of scientific activity (Indicadores de qualidade científica). **Ciencia Hoje**, v.31, n.186, p.34-39, 2002.

VANTI, N. A .P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir a informação e o conhecimento. **Ciência da Informação**, Brasília, v. 31, n .2, p. 152-162, 2002.

VANTI, N. A cienciometria revisitada á luz da expansão da ciência, da tecnologia e da inovação. **PontodeAcesso**, Salvador, V.5, n.3 p. 05-31 dez 2011.

A TECNOLOGIA PROTEÔMICA COMO ESTRATÉGIA APLICADA AO DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Bhruna Kamilla Dos Santos

Especialista em Medicina Genômica.
Especialista em Biotecnologia e Inovações na Saúde.
Pelo Instituto Educacional Santa Catarina Faculdade Jangada.
Bacharel em Biomedicina pelo Instituto Educacional Santa Catarina Faculdade Guaraf.
bhrunakamilla123@hotmail.com

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimiinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

O estudo responsável pela quantificação e descrição das proteínas, e ainda das análises de interações, de variações entre as populações e de modificações relacionadas a enfermidades, a terapias ou as próprias funções orgânicas saudáveis, é denominada proteômica, uma tecnologia inovadora que tem proporcionado avanços em diversos setores e principalmente nas pesquisas aplicadas a saúde humana, por meio da descoberta de novos biomarcadores e de alvos farmacológicos, contribuindo para o diagnóstico e tratamento de diferentes doenças. Segundo pesquisa, no ano de 2017 o câncer foi a enfermidade que ocupou 32,53% dos estudos realizados sobre a proteômica aplicada ao diagnóstico clínico.¹

As pesquisas com proteínas tiveram início com o desenvolvimento da eletroforese bidimensional, pois através desta técnica bancos de dados de proteínas foram desenvolvidos, contribuindo para o surgimento do estudo do proteoma, definido como todo o conjunto de proteínas que um genoma expressa. De modo que, para compreender as funções desempenhadas pelos genes é necessário conhecer mais do que apenas o sequenciamento nucleotídico que os compõe, é imprescindível também definir as expressões proteicas que estes produzem. Pois, após o processo de transcrição e tradução ocorrem modificações na fita nucleotídica original, que são determinantes para a função da proteína produzida, portanto o

estudo proteômico se faz necessário para a plena compreensão do genoma e representa um avanço em relação a genômica.²

O procedimento aplicado nos ensaios proteômicos baseia-se na utilização conjunta de diferentes técnicas que trabalham a extração e separação de proteínas da amostra, ionização, fragmentação, detecção de peptídeos e análise dos dados, aplicando os seguintes procedimentos: eletroforese, cromatografia, espectrometria de massas e as ferramentas da bioinformática, desta maneira, executasse a separação e identificação proteica. Deste modo, diferentes técnicas laboratoriais tanto *in vitro* como *in silico* são aplicadas.³

A cromatografia pode ser realizada em fase líquida ou gasosa, porém a mais aplicada nos estudos proteômicos é a cromatografia líquida. Este método tem tido um grande avanço nos últimos anos, sua utilização ocorre para a separação de compostos químicos iônicos ou macromoléculas, que sofrem alteração com a variação de temperatura. Na proteômica ela pode ser aplicada em conjunto com a eletroforese na segregação proteica, ou até mesmo sozinha, preparando a amostra para análise no espectrômetro de massas.⁴

A eletroforese em gel bidimensional é o tipo de eletroforese mais utilizada para a separação de proteínas, e segundo pesquisas, a segunda técnica mais aplicada para essa função. Através deste método a segregação proteica ocorre através de ponto isoelétrico e peso molecular, ela apresenta uma excelente resolução e boa capacidade de ser reproduzida. Porém, a determinação da identidade das proteínas após sua separação em spots, no início da aplicação deste método, encontrava algumas complicações, devido aos métodos analíticos serem lentos e com sensibilidade reduzida. Entretanto, na década de noventa surgiu um excelente método de análise, a espectrometria de massas, que proporcionou a queda das limitações encontradas anteriormente e tem se revelado uma inovação capaz de proporcionar grandes avanços no campo da proteômica.²

A espectrometria de massas é fundamentada no seguinte princípio: cada composto possui uma fragmentação única, gerando um padrão de espectro de massa próprio. Este método executa primordialmente a ionização do composto em análise, e em fase gasosa a avaliação da razão massa/carga (m/z) dos íons. Em sua composição, este equipamento conta com uma fonte de ionização, um ou mais analisadores de massas, um detector e um sistema de aquisição de dados. No processo de ionização é utilizado *electrospray* (ESI) ou dessorção a laser assistida por matriz (MALDI); para a análise m/z pode ser aplicado um analisador ou múltiplos analisadores, os mais utilizados são o quadrupolo (Q) e o de tempo de voo (ToF), que também podem ser empregados em conjunto. Os espectros de massas obtidas constituem

a impressão digital, isto é, *fingerprinting* da proteína e por meio de *Softwares* específicos é possível realizar uma comparação entre os resultados da amostra e os que já estão presentes nos bancos de dados, determinando assim a proteína encontrada.⁵ Segundo pesquisadores, a metodologia com maior aplicação nos estudos relacionados a proteômica aplicada ao diagnóstico clínico no ano de 2017 foi a cromatografia líquida e a utilização em conjunto de dois analisadores de m/z.¹

Com o avanço da medicina personalizada, também denominada medicina genômica, que tem como fundamentação o desenvolvimento de adaptações nos procedimentos médicos para que sejam compatíveis ao organismo de cada paciente, esta tem encontrado nos estudos proteômicos apoio para seu crescimento. Visto que, o proteoma humano é dinâmico e passa por um constante processo de alterações reagindo as ações celulares fisiológicas, as patológicas, ou as terapias medicamentosas e ainda as influências ambientais. Deste modo, o estudo proteômico ao descrever as proteínas envolvidas em uma enfermidade, pode levar a um diagnóstico seguro e com maior velocidade, além de conduzir ao desenvolvimento de um tratamento mais eficaz, transportando a uma nova era de diagnóstico, prognóstico e tratamento, por meio dos avanços da técnica e com as inovações da bioinformática no trabalho *in silico* dos dados.⁶

A bioinformática é um campo interdisciplinar que aplica a informática no trabalho dos dados biológicos, e a execução destas análises nos resultados dos estudos proteômicos é fundamental para o avanço no processo de aplicação das pesquisas, para que possam chegar a fase de testes clínicos e posteriormente a utilização pela população. Em vista disso, apesar da proteômica ser uma inovação que tem avançado nos últimos anos e estar sendo utilizada em diferentes tipos de aplicações, os dados gerados necessitam de uma análise *in silico* mais eficiente, pois com a rápida expansão da área os resultados não estão sendo tão explorados quanto poderiam ser, se passassem por todas as análises cabíveis.

Em virtude dos fatos mencionados, no âmbito do diagnóstico laboratorial as análises proteômicas ainda tem muito a oferecer, pois apresenta uma excelente especificidade e sensibilidade. Entretanto, sua utilização permanece focada nas pesquisas científicas, e enfrentará um longo percurso antes atingir a rotina laboratorial. Porém, é evidente que seu potencial inovador conduzirá a uma transformação em diferentes áreas do conhecimento, e na saúde afetará tanto a terapia, quanto o prognóstico, como o diagnóstico. Certamente ainda iremos ouvir muito sobre a tecnologia proteômica como estratégia aplicada ao diagnóstico laboratorial.

Referências

1. SANTOS, K. B. NETO, B. R. S. **A tecnologia proteômica como estratégia aplicada ao diagnóstico laboratorial.** Instituto Educacional Santa Catarina, Faculdade Jangada. Goiânia. 2018.
2. GÓES, A. C. S. OLIVEIRA, B. V. X. **Projeto genoma humano:** um retrato da construção do conhecimento científico sob a ótica da revista Ciência Hoje. Ciênc. Educ., Bauru, v. 20, n. 3, p. 561-577, 2014.
3. EMIDIO, N. B. *et al.* **Proteômica:** uma introdução aos métodos e aplicações. HU Revista, Juiz de Fora, v. 41, n. 3 e 4, p. 101-111, jul./dez. 2015.
4. BARBOSA, E. B. *et al.* **Proteômica:** metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. Rev Assoc Med Bras. V. 58, n. 3, pg: 366-375, 2012.
5. EL-ANEED, A; Cohen A; Banoub, J. **Mass spectrometry, review of the basics: electrospray, maldi, and commonly used mass analyzers.** Journal Applied Spectroscopy Reviews, v. 44, e. 3, p. 210-230, mar. 2009.
6. WEBER, S. S. **Abordagens proteômicas e suas aplicações no campo da hematologia.** Artigo de conclusão do curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial, AC&T, São José do Rio Preto. 2013. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/revista_virtual/hematologia/hemato27.pdf>. Acesso em 11 de março de 2018.

BANCOS DE DADOS E FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA

Rassan Dyego Romão Silva

Especialista em Medicina Genômica.
Especialista em Biotecnologia e Inovações na Saúde.
Pelo Instituto Educacional Santa Catarina Faculdade Jangada.
Biomédico pela Faculdade Alfredo Nasser - UNIFAN
rassandyego@hotmail.com

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

A análise das informações disponíveis nos muitos e sempre crescentes bancos de dados biológicos, incluindo as sequências de genes e proteínas e as estruturas de macromoléculas, deram origem ao novo campo da bioinformática. Um dos resultados dessa disciplina é um conjunto crescente de programas de computador, muito rapidamente disponíveis na internet, que podem ser utilizados por qualquer cientista, estudante ou leigo interessado no assunto. A função de cada proteína depende de sua estrutura tridimensional, que, por sua vez, é determinada em grande parte por sua estrutura primária. Portanto, a informação transmitida por uma sequência de proteínas é limitada apenas por nossa própria compreensão dos princípios estruturais e funcionais (LEHNINGER, 2014).

A proteômica tem permitido estudos em larga escala da expressão proteica em diferentes tecidos e fluidos corporais, em condições ou momentos distintos. O recente progresso de metodologias nessa área tem aberto novas oportunidades para obtenção de informações relevantes sobre processos normais e anormais que ocorrem no organismo humano. Em seu estudo completo das proteínas, integrando estrutura e função, os pesquisadores utilizam bancos de dados diversos que possam atender os diferentes ramos da proteômica (EDUARDO, 2012).

O termo interatoma é menos bem definido do que genoma, proteoma ou transcriptoma, porque diferentes comunidades usam o termo “interação de proteína” para se referir de qualquer interação física às interações funcionais. Esse estudo do conjunto de interações macromoleculares, físicas e genéticas, e uma das chaves da análise em larga escala é o alinhamento ou comparação global de duas ou mais redes para identificar regiões similares (ESPINDOLA, 2010).

Protein Data Bank (PDB)

O PDB é um banco de dados em 3D de proteínas e ácidos nucleicos. Esses dados, geralmente obtidos através da difração de raios X, ressonância magnética nuclear e criomicroscopia eletrônica são enviados por físicos, biólogos e bioquímicos de todo o mundo. Disponíveis em domínio público, podem ser usados livremente (HELEN, 2008).

A disponibilidade de dados experimentais não só melhora a integridade do Arquivo do PDB, mas também permite a validação sistemática de estruturas e, finalmente, leva a melhores ferramentas de validação e melhor qualidade dos dados arquivados.

No site há uma ferramenta de busca mais avançada em que se especificam vários parâmetros, como, por exemplo, o tipo de macromolécula que se deseja (proteína, DNA, RNA), o peso molecular, o tipo de estrutura secundária, o limite de afinidade de ligação (K_i) de determinado ligante por sua macromolécula, o método experimental de obtenção da estrutura, entre outros (HELEN, 2002).

PROSITE

O PROSITE é um recurso para a identificação e anotação de regiões conservadas em sequências de proteínas. Estas regiões são identificadas usando dois tipos de assinaturas: perfis generalizados (matrizes de peso) que descrevem famílias de proteínas e domínios de proteínas modulares e padrões (expressões regulares) que descrevem motivos de sequência, muitas vezes correspondendo a funcionalmente ou resíduos estruturalmente importantes (BENTON, 2002).

No PROSITE o usuário é capaz de identificar regiões conservadas em sua própria proteína. O usuário pode agora construir seu próprio padrão a partir de um conjunto de sequências desalinhadas usando o algoritmo PRATT (NICOLAS, 2004). O padrão pode então ser digitalizados no banco de dados não redundante UniProt (Swiss-Prot + TrEMBL). O usuário também pode recuperar as sequências completas em FASTA ou Swiss-Prot formato.

O padrão também pode ser visualizado em estruturas 3D se o banco de dados selecionado é PDB: a região correspondida padrão é destacado e pode, portanto, ser facilmente localizado na estrutura. O PROSITE está disponível gratuitamente para usuários acadêmicos (CHRISTIAN, 2010).

Referência de Proteína Humana (HPRD)

O HPRD é um rico recurso de diversas características de proteínas, que são comprovadas experimentalmente. Informações sobre proteínas no HPRD incluem interações proteína-proteína, modificações pós-traducionais, relações enzima / substrato, associações de doenças, expressão tecidual e localização subcelular de proteínas humanas. Os dados de interação do HPRD têm sido amplamente utilizados pela comunidade científica, os dados do seu fosfoproteoma não foram aproveitados até o potencial. HPRD é uma das maiores documentações de fosfoproteínas humanas no domínio público (RENU, 2012).

Interações proteína-proteína são um dos componentes mais solicitados do HPRD entre aqueles que baixaram este conjunto de dados. Entre os 38.167 interações proteína-proteína documentadas em HPRD, 8958 interações foram baseadas em levedura twohybrid somente análise, enquanto 8827 interações foram baseadas em in vitro e 7163 em métodos in vivo. Detecção de 2410 interações proteína-proteína foi confirmada por todos os três métodos. No geral, em HPRD, 8710 proteínas são anotadas com pelo menos uma interação proteína-proteína, enquanto 2015 e 774 proteínas têm mais de 5 ou 10 interações proteína-proteína, respectivamente (RENU, 2012).

Universal Protein Resource (UniProtKB / Swiss-Prot)

O UniProtKB fornece informações de alta qualidade para caracterizaram proteínas de forma padronizada e forma estruturada amplamente controlada, vocabulários e ontologias. UniProt concentra seu esforço de anotação manual na anotação experimental dados da literatura para registros de proteoma de referência e visa fornecer uma anotação de alta qualidade para membros de todas as famílias de proteínas através de diversos grupos. Proteomas de referência cobrem os proteomas de organismos modelo bem estudados e outros proteomas de interesse pela pesquisa biomédica (<http://www.uniprot.org/> taxonomia / proteções completas), o que garante a abordagem as necessidades de uma comunidade de usuários diversificada e inclusão de dados com maior impacto científico (UNIPROT, 2017).

Predições bioinformáticas da função proteica dependem corretamente de sequências de banco de dados anotadas, e a presença de imprecisões ou registros mal anotados introduzem ruído e viés nas análises biológicas (BENGTSSON-PALME *et al.*, 2016). Especialista em Literatura com curadoria os dados são altamente confiáveis e, portanto, considerados o padrão ouro, fornecendo, no caso do UniProtKB, anotações de alta qualidade para proteínas caracterizadas em diversas famílias de proteínas (KESELER *et al.*, 2014; SCHNOES *et al.*, 2009). Desta forma, serve como uma fonte de anotações que podem ser usadas para o desenvolvimento e aprimoramento de algoritmos de bioinformática e métodos de mineração de texto. Dentro além disso, as anotações baseadas em literatura de proteínas caracterizadas são a base para a anotação automática das não caracterizadas, uma chave desafio na era big data, que está testemunhando a geração de grandes quantidades de sequências (OLIVER *et al.*, 2016; PEDRUZZI *et al.*, 2015).

Database of Interacting Proteins (DIP)

O principal objetivo do DIP é extrair e integrar a riqueza de informações sobre interações proteína-proteína em um usuário- ambiente amigável. Embora bancos de dados específicos de organismos como YPD (HODGES, 2000) para levedura, EcoCyc (KARP, 2000) para *Escherichia coli*, e FlyNet para *Drosophila* (SANCHEZ, 2000) geralmente contêm informações sobre as vias protéicas e complexos de proteínas como fazer caminho bancos de dados como KEGG (OGATA, 2000) e CNSB (TAKAI, 2000), o DIP foi criado para complementar as bases de dados existentes e incluir proteínas de muitos organismos permitindo que os cientistas para expandir e complementam as observações das interações proteína-proteína em um organismo com observações de outros organismos (BENJAMIN, 2009).

Atualmente interações proteína-proteína são inseridas no DIP somente após publicação em periódicos revisados por pares. A entrada é feita manualmente pelo curador, seguido por testes automatizados que mostre as proteínas e as citações existem. As interações são duplamente verificadas por um segundo curador e marcada de acordo com a base de dados (XENARIOS, 2000; LEI, 2014).

Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes (STRING)

O STRING disponibiliza, em sua página de downloads dados na forma de arquivos em formato texto puro, tanto em formato tabular quanto arquivos de dump, que podem ser

importados diretamente em bancos de dados (SZKLARCZYK, 2017). Como esses arquivos tendem a ser muito extensos, pela quantidade de organismos abarcada pelo projeto e o volume de dados associados a cada um deles, o site oferece a possibilidade de se transferir somente arquivos relacionados a determinada espécie, o que reduz consideravelmente o seu tamanho. A título de comparação, o arquivo que apresenta detalhes das interações de todos os organismos possui um tamanho compactado de 17,8 Gb (SZKLARCZYK, 2011).

Além da possibilidade de transferir os arquivos de dados, o STRING também oferece o recurso de se construir a rede de interações a partir do próprio site, utilizando dados de entrada que podem ser os identificadores das proteínas ou as suas sequências de aminoácidos. Ao entrar com essa informação, o STRING procura, em seu banco de dados, pela existência de conexões diretas entre essas proteínas, exibindo-as na forma de ligações entre os nós conectados. É possível definir parâmetros específicos para a construção dessa rede, tais como o escore de confiança mínimo desejado e o número de primeiros vizinhos das proteínas de entrada, que o STRING busca em seu banco de dados (SZKLARCZYK, 2017).

Referências

BENJAMIN LEHNE and THOMAS SCHLITT. Protein–protein interaction databases: Keeping up with growing interactomes. *Human genomics*. vol 3. no 3. 291–297 april 2009.

BENGTSSON-PALME, J. et al. (2016) Strategies to improve usability and preserve accuracy in biological sequence databases. *Proteomics*, 16, 2454–2460.

BENTON, D. 2000 **Nucleic Acids Res.**, 18, 1517–1520.

CHRISTIAN J. A. SIGRIST¹, LORENZO CERUTTI¹, EDOUARD DE CASTRO¹, PETRA S. LANGENDIJK-GENEVAUX¹, VIRGINIE BULLIARD¹, AMOS BAIROCH¹, and NICOLAS HULO. **PROSITE, a protein domain database for functional characterization and annotation**. *Nucleic Acids Research*, 2010, Vol. 38.

ESPINDOLA, Foued Salmen ; Luciana Karen CALÁBRIA; Alexandre Azenha Alves de REZENDE; Boscilli Barbosa PEREIRA; Flávia Assumpção SANTANA; Isabel Marques Rodrigues AMARAL; Janaina LOBATO. Recursos de bioinformática aplicados às ciências ômicas como genômica, transcriptômica, proteômica, interatômica e metabolologia. *Uberlândia*, v. 26, n. 3, p. 463-477, May/June 2010.

EDUARDO BUZOLIN BARBOSA, ALESSANDRA VIDOTTO, GIOVANA MUSSI POLACHINI, TIAGO HENRIQUE, ALESSANDRA BERNADETE TROVÓ DE MARQUI, ELOIZA HELENA TAJARA. Proteômica: metodologias e aplicações no estudo de doenças humanas. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58(3):366-375.

HELEN M. BERMAN, TAMMY BATTISTUZ, B. T. N. BHAT, WOLFGANG F. BLUHM, PHILIP E. BOURNE, KYLE BURKHARDT, A. ZUKANG FENG, GARY L. GILLILAND, LISA IYPE, A. SHRI JAIN, A. PHOEBE FAGAN, JESSICA MARVIN, A. DAVID PADILLA, VEERASAMY RAVICHANDRAN. **The Protein Data Bank**. *Acta Cryst.* (2002). D58, 899–907.

HELEN M. BERMAN. **The Protein Data Bank**: a historical perspective. *Acta Cryst.* (2008). A64, 88–95

HODGES, P. E., MCKEE, A. H., DAVIS, B. P., PAYNE, W. E. and GARRELS, J. I. **Nucleic Acids Res.**, 27, 69–73. Updated article in this issue: *Nucleic Acids Res.* (2000), 28, 73–76.

KARP, P. D., RILEY, M., PALEY, S. M., PELLEGRINI-TOOLE, A. and KRUMMENACKER, M. *Nucleic Acids Res.*, 27, 55–58. Updated article in this issue: **Nucleic Acids Res.** (2000), 28, 56–59.

LEI YANG and XIANGLONG Tang. Protein-Protein Interactions Prediction Based on Iterative Clique Extension with Gene Ontology Filtering. *The Scientific World Journal*, 2014.

KESELER, I. M. et al. (2014) Curation accuracy of model organism databases. *Database* (Oxford), 2014, bau058.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger princípios de bioquímica*. ARTMED, 2014.

NICOLAS HULO, CHRISTIAN J. A. SIGRIST, VIRGINIE LE SAUX, PETRA S. LANGENDIJK-GENEVAUX, LORENZA BORDOLI, ALEXANDRE GATTIKER, EDOUARD DE CASTRO, PHILIPP BUCHER and AMOS BAIROCH. **Recent improvements to the PROSITE**. *Database*. *Nucleic Acids Research*, 2004, Vol. 32.

OGATA, H., GOTO, S., SATO, K., FUJIBUCHI, W., BONO, H. and KANEHISA, M. *Nucleic Acids Res.*, 27, 29–34. Updated article in this issue: **Nucleic Acids Res.** (2000), 28, 27–30.

OLIVER, S. G. et al. (2016) Model organism databases: essential resources that need the support of both funders and users. **BMC Biol.**, 14, 49

PEDRUZZI, I. et al. (2015) HAMAP in 2015: updates to the protein family classification and annotation system. **Nucleic Acids Res.**, 43, D1064–D1070.

RENU GOEL, H. C. HARSHA1, AKHILESH PANDEY AND T. S. KESHAVA PRASAD1. **Human Protein Reference Database and Human Proteinpedia as Resources for Phosphoproteome Analysis**. *Mol Biosyst.* 2012 February ; 8(2): 453–463.

SANCHEZ, C., LACHAIZE, C., JANODY, F., BELLON, B., RODER, L., EUZENAT, J., RECHENMANN, F. and JACQ, B. 2000 **Nucleic Acids Res.**, 27, 89–94.

SCHNOES, A.M. et al. (2009) Annotation error in public databases: misannotation of molecular function in enzyme superfamilies. *PLoS. Comput. Biol.*, 5, e 1000605.

SZKLARCZYK, D. JOHN H MORRIS, HELEN COOK, MICHAEL KUHN⁴, STEFAN WYDER, MILAN SIMONOVIC, ALBERTO SANTOS, NADEZHDA T DONCHEVA, ALEXANDER ROTH, PEER BORK LARS J. JENSEN, AND CHRISTIAN VON MERING¹, **The STRING database in 2017: quality-controlled protein–protein association networks, made broadly accessible**. *Nucleic Acids Research*, 2017, Vol. 45, Database issue.

SZKLARCZYK, D., FRANCESCHINI, A., KUHN, M., SIMONOVIC, M., ROTH, A., MINGUEZ, P., DOERKS, T., STARK, M., MULLER, J., BORK, P. et al. (2011) The STRING database in 2011: functional interaction networks of proteins, globally integrated and scored. *Nucleic Acids Res.*, 39, D561–D568

TAKAI-IGARASHI, T., NADAOKA, Y. and KAMINUMA, T. 2000. *J. Comput. Biol.*, 5, 747–754

UniProt, C. (2017) UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.*, 45, D158–D169.

XENARIOS, I. et al. DIP: the Database of Interacting Proteins. *Nucleic Acids Res.* 28(1), 289–291 (2000).

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: ASPECTOS GENÉTICOS E DIAGNÓSTICOS MOLECULARES

Jessica Amanda Ribeiro Pereira

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Jessica Ferreira de Souto

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Kamilla Mirtes Soares Leite

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Liz Oliveira Dourado

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Palloma da Silva Cardoso

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Suelita Pacheco de Lima

Acadêmico do Curso de Biomedicina da Faculdade Padrão

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.

Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.

Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.

mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática.

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG

dr.neto@ufg.br

1. INTRODUÇÃO

A leucemia é um câncer que afeta as células de defesa do organismo humano, os leucócitos ou glóbulos brancos, ocorrendo uma proliferação neoplásica generalizada ou acúmulo de células hematopoiéticas. São separados em duas fases aguda e crônica, que depende do tipo celular presente no sangue e seu grau de maturação (ARANHA, 2008).

Na fase aguda, a medula óssea (MO) fica recoberta de células primitivas (blastos), que tem pouca diferenciação celular. Enquanto na fase crônica, o tipo celular é bem diferenciado, ou seja, encontram-se todas as linhagens hematopoiéticas maduras, imaturas e com pouco blastos na circulação. Para avaliar e saber se a origem das células são mielóide ou linfóide, é necessário detectar o tipo celular predominante na diferenciação celular (MONTENEGRO; SANTOS; VEITH, 2008; BARBOZA, 2000).

Desse modo, as alterações que se observa no sangue periférico de um portador de leucemia mielóide crônica (LMC), são: desvio a esquerda, predomínio de granulócitos, neutrófilos, havendo células granulocíticas mais imaturas como mieloblasto, mielocitos e metamielocitos, havendo na maioria basofilia e eosinofilia. Já a série vermelha, a hemoglobina pode ser normal ou pode haver uma discreta anemia, as plaquetas geralmente estão elevadas. Devido a essas alterações o paciente pode apresentar mal estar, cansaço, falta de fôlego e palidez resultante da anemia, desconforto no quadrante superior esquerdo do abdômen, devido à esplenomegalia, além de perda de peso (BORTOLHEIRO; CHIATTONE, 2008).

A LMC é caracterizada principalmente pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que é o resultado da translocação entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade elevada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua atividade responsável pela oncogênese inicial (BERGANTINI et al., 2005).

A doença evolui em três fases: crônica (FC), acelerada (FA), aguda ou crise báltica (CB). A FC é caracterizada por intensa hiperplasia medular com capacidade de maturação celular, a FA caracteriza-se pela evolução clonal, onde há aumento da presença de blastos e pró-mielócitos. E a CB é caracterizada por > 30% dos blastos no sangue periférico ou na medula óssea, sendo esse o último estágio da doença (INCA, 2003).

O diagnóstico da LMC é feito por meio de técnicas moleculares, como: reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR), imunofenotipagem, citogenética, hibridização fluorescente in situ (FISH), e análise de perfil do micro-RNAS por PCR detectando assim as mutações causadas pela doença. O seu tratamento é feito através de fármacos, que são denominados de terapias-alvo, embora não impeça a formação da proteína híbrida BCR-ABL e por transplante de medula óssea. Sendo que o tratamento é escolhido de acordo com a fase da doença (SOUZA, 2008).

O tratamento e diagnóstico laboratorial no Brasil dependem da região em que paciente se encontra; Como são poucos os centros oncológicos e, laboratórios devidamente equipados no país, nem todas as regiões, estão aptos para diagnosticar, ou até mesmo tratar os pacientes devidamente com a doença (NONINO, 2008).

A LMC foi à primeira neoplasia em que o cromossomo Ph foi observado, que tem como produto o gene híbrido BCR-ABL, que é uma fusão entre os genes 9 e 22. A partir dessas descobertas, foi possível desenvolver novos meios para o tratamento, não só da

leucemia mielóide crônica como de outras neoplasias que sejam positivas para o cromossomo Ph.

Entre todas as leucemias, a LMC tem uma incidência de 15-20%, sendo essa mais prevalente em pessoas do sexo masculino e, a faixa etária é entre 45-50 anos. Consoante não se saiba especificamente como as alterações genéticas da doença começam, hoje sabe-se como se manifestam. Assim, possibilitando uma terapia-alvo eficiente, que tem como resultado o aumento das chances de cura e sobrevida em pacientes diagnosticados com LMC.

Deste modo torna-se relevante um estudo de revisão bibliográfica, que se baseie em, relatar as alterações gênicas e laboratoriais da doença, e fazer um parâmetro com as terapias existentes. Mostrando assim a importância das pesquisas na área da genética, assim como avanço e a possibilidade de um melhor tratamento.

Sendo assim o objetivo do estudo consiste em apresentar uma revisão literária sobre a Leucemia Mielóide Crônica, com seus fatores genéticos e os diagnósticos moleculares existentes para detectar a doença.

2. MÉTODOS

Este trabalho é caracterizado por uma revisão bibliográfica sobre a leucemia mielóide crônica, onde foram relatados os tratamentos, os diagnósticos e suas alterações genéticas. A revisão bibliográfica foi explorativa e descritiva baseada em fontes como: Scielo, Pubmed, Bireme, Medline.

Aos dados bibliográficos foram agregadas informações obtidas em site da internet, pertencentes a organizações governamentais e não governamentais. Que divulgam textos e dados relacionados com as temáticas abordadas no presente trabalho.

Não foi utilizada neste trabalho a delimitação de espaços de tempo para as pesquisas, sendo que todos os artigos de relevância sobre o tema escolhido foram considerados. Sendo assim os artigos selecionados apresentam os seguintes critérios: artigos que definem e diferenciam as leucemias da leucemia mielóide crônica; artigos de relevância sobre os fatores genéticos presentes na doença; artigos sobre os avanços nos diagnósticos e tratamentos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO E RESULTADOS

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO E CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

A LMC foi descrita pela primeira vez, por dois jovens médicos, John Hugues Bennet em 1845 e, por Robert Virchow em 1858. Eles combinavam em suas publicações detalhes clínicos, achados microscópicos e noções de fisiopatologia encontradas em seus pacientes. Esses achados são relevantes para compor as características primordiais da leucemia até hoje (GEARY, 2000).

No século XIX, a LMC foi denominada primeiramente como uma “leucemia esplênica” e posteriormente como, até hoje é conhecida “leucemia mielóide”. Embora todos os avanços nas pesquisas, somente no final desse século que a doença foi reconhecida como uma forma independente de leucemia (GRANDO; WAGNER, 2008).

A primeira vez que uma alteração cromossômica foi, detectada em uma doença neoplásica foi em 1960 por Nowelly e Hungerford, que observaram a existência do cromossomo Philadelphia (Ph). Afirmando que ele era um cromossomo pequeno e acrocêntrico, sendo originário da deleção do braço longo do cromossomo 22 (HAMÚ et al., 2007).

Treze anos após a descoberta do cromossomo Ph, a pesquisadora Janet Rowelly da Universidade de Chicago, afirmou que esse, não se tratava de uma deleção e sim de uma translocação recíproca, entre os cromossomos 9 e 22, onde o cromossomo 22 se translocava para a região terminal do cromossomo 9 (RANDOLPH, 2005).

A descoberta e avanços nas pesquisas do cromossomo Ph, além de permitir um diagnóstico mais preciso da LMC, tem papel fundamental nas pesquisas genéticas para diagnosticar outras neoplasias.

3.2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS DA LMC

Em 1983, foi reconhecido que a translocação entre os genes 9 e 22, resulta na origem de um gene híbrido BCR-ABL, em seguida verificou-se que, o resultado desse hibridismo, tem como produto um gene com atividade tirosina quinase. Em 1990, foi reconhecido que, a presença desse gene híbrido induz uma doença mieloproliferativa, estabelecendo relação de casualidade entre o BCR-ABL a LMC (FUNK et al., 2010)

Com avanços nas pesquisas genéticas, pode-se identificar especificamente qual parte do gene foi alterado e, dependendo do local de ruptura no gene BCR, três tipos de BCR-ABL,

podem ser formados. Quando o local da ruptura é no ponto maior do gene BCR (M-BCR), dá-se a origem a proteína 210kd (p210), quando ponto inferior (m-BCR), dá origem a proteína 190kd (p190) e, quando é no ponto mínimo (μ -BCR), origina a proteína 230kd (p230) (MORAN et al., 2005).

No M-BCR, pode ter como produto as proteínas de fusão citoplasmática b2a2 ou b3a2, que envolve a parte central do gene BCR, encontrados nos éxons b1a b5. Eles são originários da fusão com o éxon a2 do gene ABL, que fica localizado entre os éxons a1 a2. O m-BCR, tem como produto um transcrito de rearranjo e1a2. Onde os éxons do BCR estão localizados na região e1 e e2. Esse tipo de rearranjo são mais frequentes em casos de LLA. Enquanto o μ -BCR, o rearranjo dá origem à proteína e19a2. Os éxons no BCR são localizados entre c3 e c4 (éxons 19 e 20). Representa cerca de 5% dos casos e tem um melhor prognóstico, dificilmente evolui para a fase aguda (CARVALHO et al., 2003).

3.3 DIAGNÓSTICOS TRADICIONAIS

A anamnese e o exame físico são os primeiros métodos a serem realizados para diagnosticar a LMC, embora muitos pacientes sejam assintomáticos. A realização do hemograma é fundamental, o sangue é coletado com EDTA e, feito o esfregaço sanguíneo, pode-se analisar as alterações celulares. Para um diagnóstico mais preciso de qual tipo de leucemia se trata, é necessária a realização do mielograma, que é feito através da punção da medula óssea, onde serão avaliadas as células hematopoiéticas quantitativamente e qualitativamente (HAMERSCHLAK, 2008).

As alterações cromossômicas são avaliadas através da citogenética, que estuda o cariótipo para detectar o rearranjo BCR/ABL na LMC. Tem como finalidade monitorar a inexistência ou demora de remissão da doença, assim como, a evolução clonal e, o aparecimento de evoluções clonais nas células em que Ph seja negativo (ALVES, 2009).

3.4 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO INOVADORES

A reação de cadeia polimerase em tempo real (RT-PCR) é considerada precisa e simples, com ela é permitido à quantificação dos produtos gênicos que são amplificados no PCR, em todas as fases da reação. Essa quantificação é feita através da excitação de

fluorocromos que marcam as sondas de seqüências-específicas ou *primers* usados na reação. Para realização do teste é necessário uma plataforma de instrumentação com um termociclador (capturador de emissão) acoplado e um sistema óptico (análise da emissão de fluorescência) e, um computador (resultados e análise final da reação) (ALMEIDA; SADDI, 2007).

Embora existam várias tecnologias de RT-PCR no mercado, duas delas são mais usadas; *STBR Green* e *TaqMan*. O *SYBR Green* é um corante que se liga na fita dupla de DNA, no sulco menor da fita, tornando-a fluorescente. A quantidade de fita dupla de DNA se eleva exponencialmente, durante os ciclos consecutivos de PCR, assim aumentando a fluorescência, pois vai aumentar o número de *SYBR Green* que se ligar na fita dupla de DNA. A metodologia *TaqMan* é uma enzima que utiliza a atividade exonucleásica 5'-3', onde uma sonda marcada, se anela especificamente na parte interna entre dois *primers*, que serão amplificados. A sonda *TaqMaq* possui na extremidade 5' uma molécula fluorescente e na molécula da extremidade 3', pode ser ou não fluorescente, de comprimento de ondas diferente. Na reação de PCR, a polimerase sintetiza novas cadeias a partir dos primers, clivando assim a sonda correspondente, que resulta num aumento da fluorescência (GRANDO; WAGNER, 2008).

O silenciamento de genes com RNA interferência (RNAi), em células de mamíferos, tem que ser cuidadosamente selecionado, pois podem haver regiões similares com o mRNA de escolha. É recomendado o uso de um banco de dados de sequências genômicas. É necessário gerar um fragmento pequeno de RNA (siRNA), no qual é considerado eficiente caso reduza cerca de 90% do nível protéico (BARBOSA; LIN, 2004).

Na LMC o RNAi pode ser aplicado para avaliar se uma terapia-alvo está sendo eficaz ou não, onde é avaliado a interação gênica, de um gene ou mais com a droga. Para a realização desse método é fundamental o uso do método de quantificação de RT-PCR. Inicialmente há extração de um RNA, que é gerado durante o procedimento de DNAase, esse RNA é transcrito inversamente para gerar a cDNA, que por sua vez irá gerar os RNA de dupla fita (sdRNA) pequenos, que devem interagir com o gene de escolha (ZHOU, 2014).

A técnica proteômica, analisa o conjunto de proteínas expressas por um genoma em um determinado momento ou condição patológica. Com ela pode-se ser analisado detalhadamente o proteoma do câncer, assim evidenciando o que de fato está sendo expresso. Essa técnica é a grande promessa para a produção de drogas mais eficientes, por ser específica

para cada indivíduo e, pode ser uma ferramenta importante no estudo das leucemias (REIS, 2008).

Para a técnica de RNA-seq, é necessário a criar uma biblioteca, ou seja, através da técnica de PCR, onde o RNA é transformado em cDNA, com ou sem amplificação, é sequenciado em pd, que são seqüências curtas que variam de tamanho dependendo do kit de escolha. Para a LMC, tipicamente o kit de escolha é o Illumina. Essas bibliotecas são sequenciadas com um genoma específico e emparelhadas. Assim sendo possível catalogar todos os transcritos mutantes; mRNAs, RNAs não codificados e pequenos RNAs (SPINELLI et al., 2013).

3.5 PRINCIPAIS FERRAMENTAS DE TRATAMENTO

O primeiro tratamento de escolha para LMC na fase crônica (FC) é o Imatinibe, que embora não impeça a codificação BCR-ABL, é considerada uma terapia-alvo. Ele atua, inibindo a atividade tirosino quinase. O uso não é recomendado caso, o paciente seja gestante, apresente comorbidade e uso de outros medicamentos que tornam o Imatinebe inapropriado, sendo indicado nesses casos o Interferon-alfa. Caso o paciente seja intolerante ao Imatinebe, recomenda-se Desatinibe ou Nilotinibe. Ou pode-se aumentar a dose, ou trocar para um inibidor de tirosino quinase (ITK) de segunda geração. Pacientes na fase acelerada (FA), crise blastica (CB), com mutação T315I ou que falhe no ITK de segunda geração, recomenda-se o transplante de medula óssea (TMO) (BOLLMANN; GICLIO, 2011).

O Imatinibe já foi testado em fase I (primeira classe), fase II (segunda classe) e atualmente tem a fase III (terceira classe), está em estudo randomizado, onde o fármaco ta sendo comparado com o Interferon alfa mais Citosina arabinosido. O Desatinibe é uma droga multialvos, podendo ser usado em todas as fases, já o Nilotinibe, é indicado na FC e FA. Dentre todos os medicamentos que estão no mercado, nenhum é capaz de inibir a ação do T315I (LOPES; ABREU, 2009).

Segundo Mascarenhas, 2009, a dificuldade no tratamento do paciente com a mutação T315I, pode ser explicada por uma ponte de hidrogênio entre a quinase e o mesilato de imatinibe, então nesta posição a treonina é substituída pela isoleucina residual tornado um mutante denominado T351I altamente insensível à droga.

Para muitos autores, mesmo após a descoberta de novos tratamentos, o transplante de medula de óssea (TMO), ainda é o único método capaz de promover a cura. Ele é apenas

indicado para cerca de 15% a 30% dos casos, mesmo com taxas de cura de 65% a 75%, e a taxa de recidiva da doença ser 5% a 30% na FC, podendo chegar a 60% nas FA e CB (PALLOTTA et al, 2006). Pode-se explicar o porquê de ser o último tratamento de escolha, devido os fatores de riscos que são cinco: tipo de doador, estágio da doença, idade do receptor, combinação sexo entre receptor e doador e, por último, o tempo entre o diagnóstico. Assim sendo, a indicação do transplante de medula óssea (TMO), é realmente indicado quando existe a mutação T351I ou em casos estaremos (ARANHA, 2008).

3.6 ANÁLISE QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS ARTIGOS ENCONTRADOS NO SITE NCBI/PUBMED

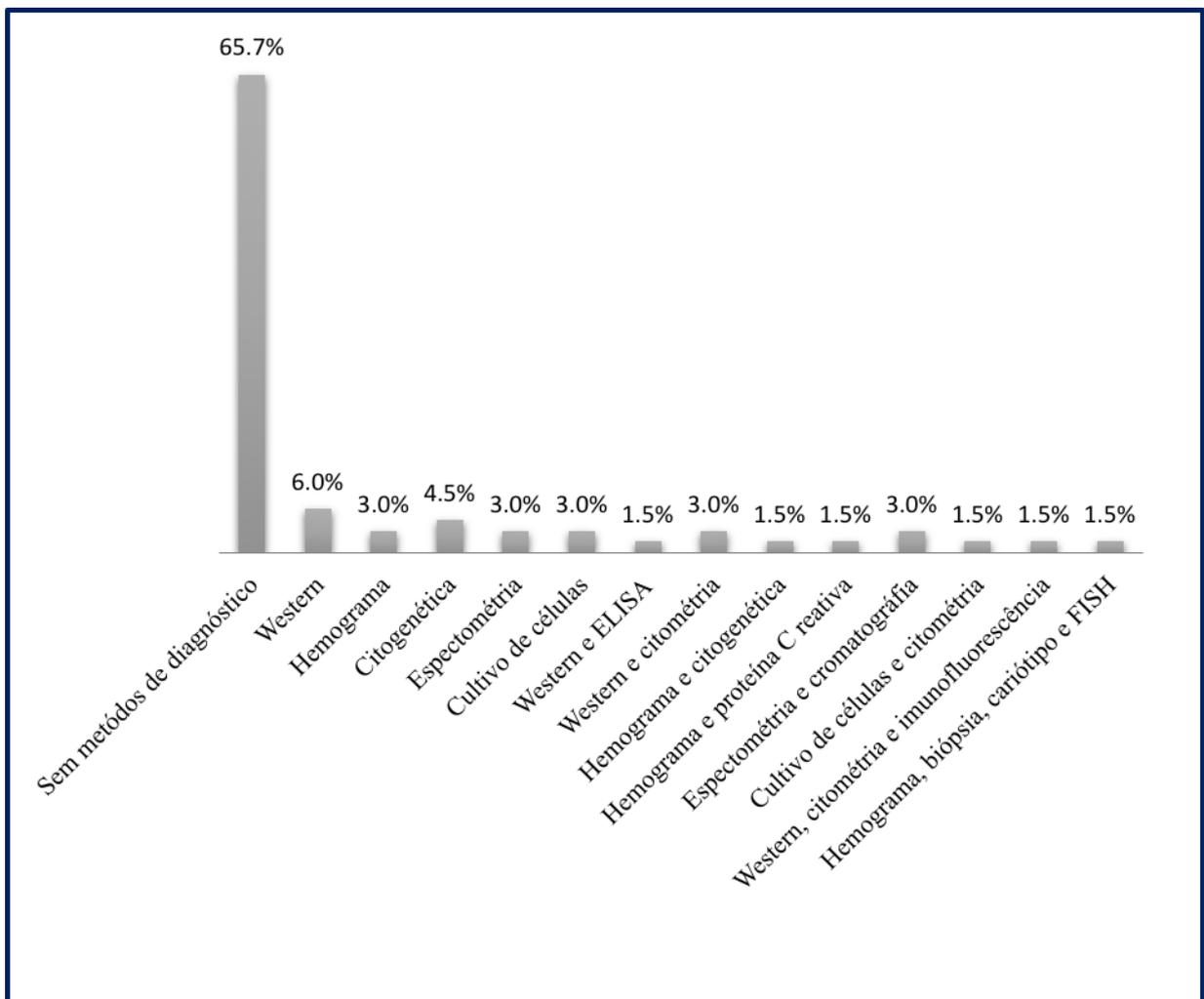


Figura 1: Métodos de diagnósticos descritos nos artigos levantados em uma pesquisa feita no site NCBI/PubMed , entre os meses Janeiro a Dezembro de 2013.

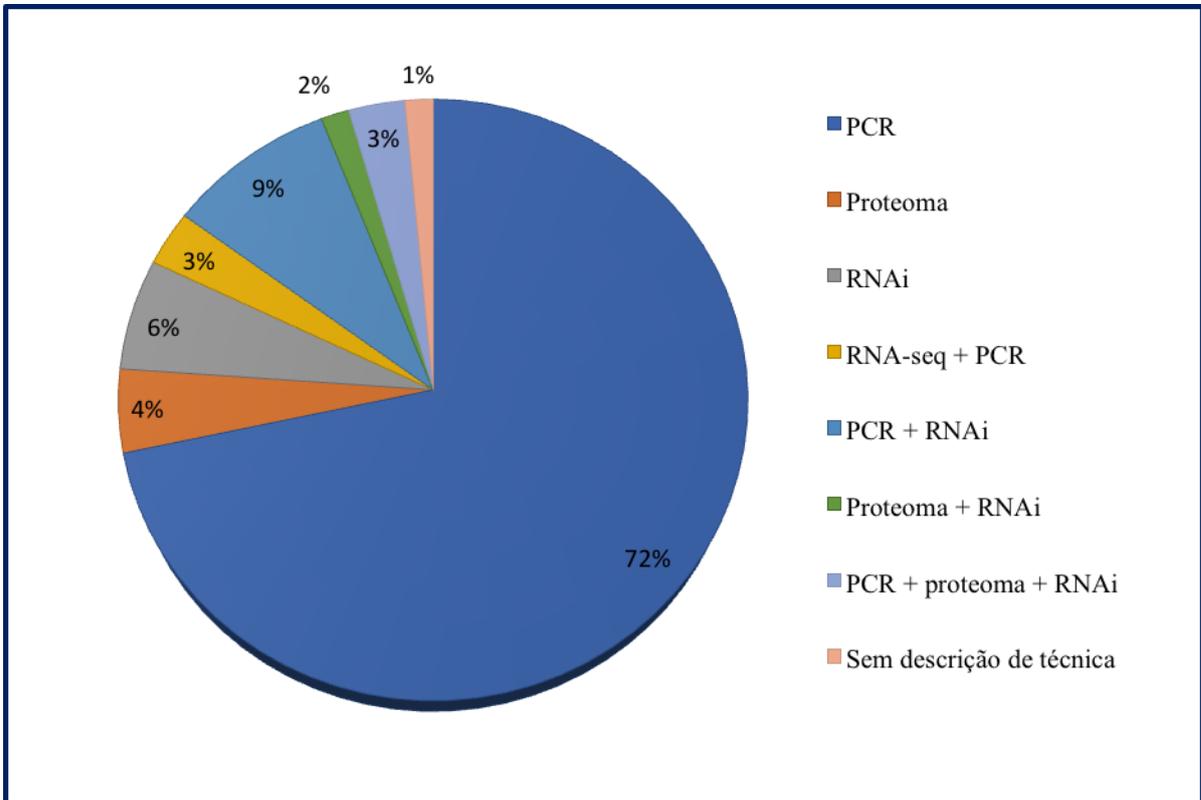


Figura 2: Técnicas moleculares descritas nos artigos levantados em pesquisa realizada no site NCBI/PubMed em todo o ano de 2013.

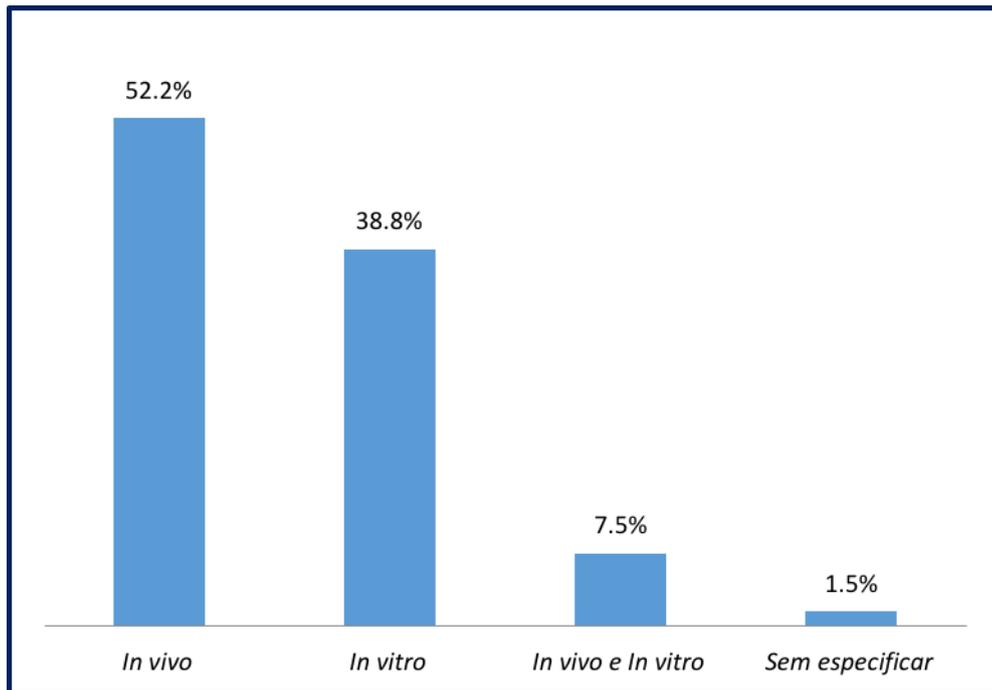


Figura 3: Porcentagem das metodologias *in vivo* e *in vitro* encontradas nos artigos levantados em todo o ano de 2013, no site NCBI/PubMed.

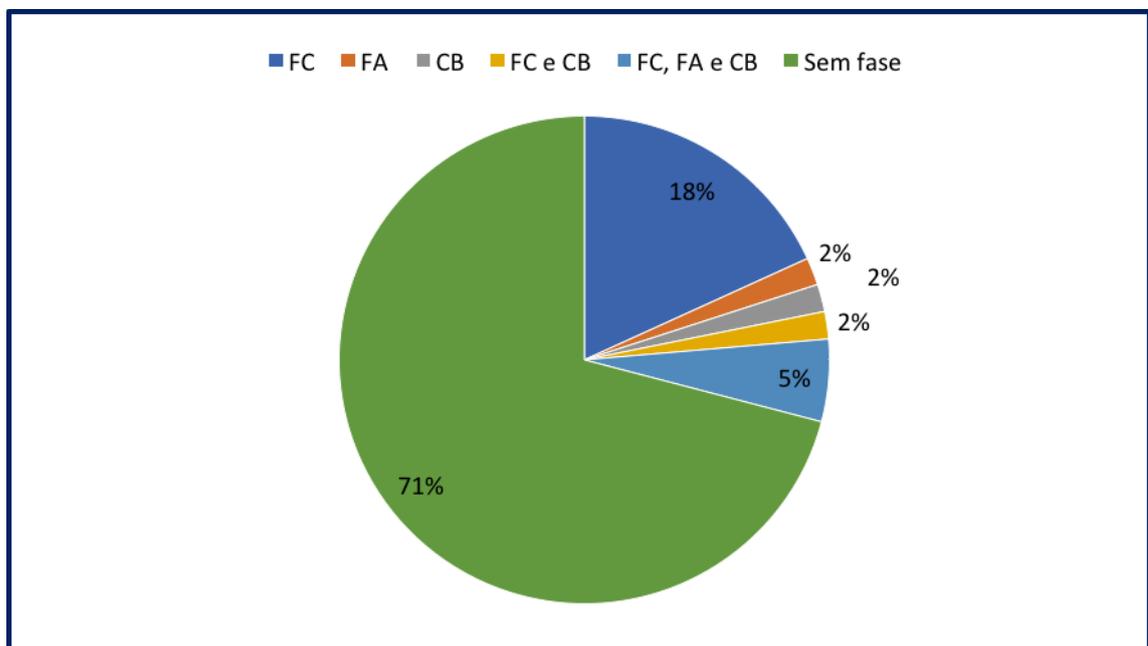


Figura 4: Fases da LMC, encontradas nos artigos levantados em todo o ano de 2013 pelo site PubMed.

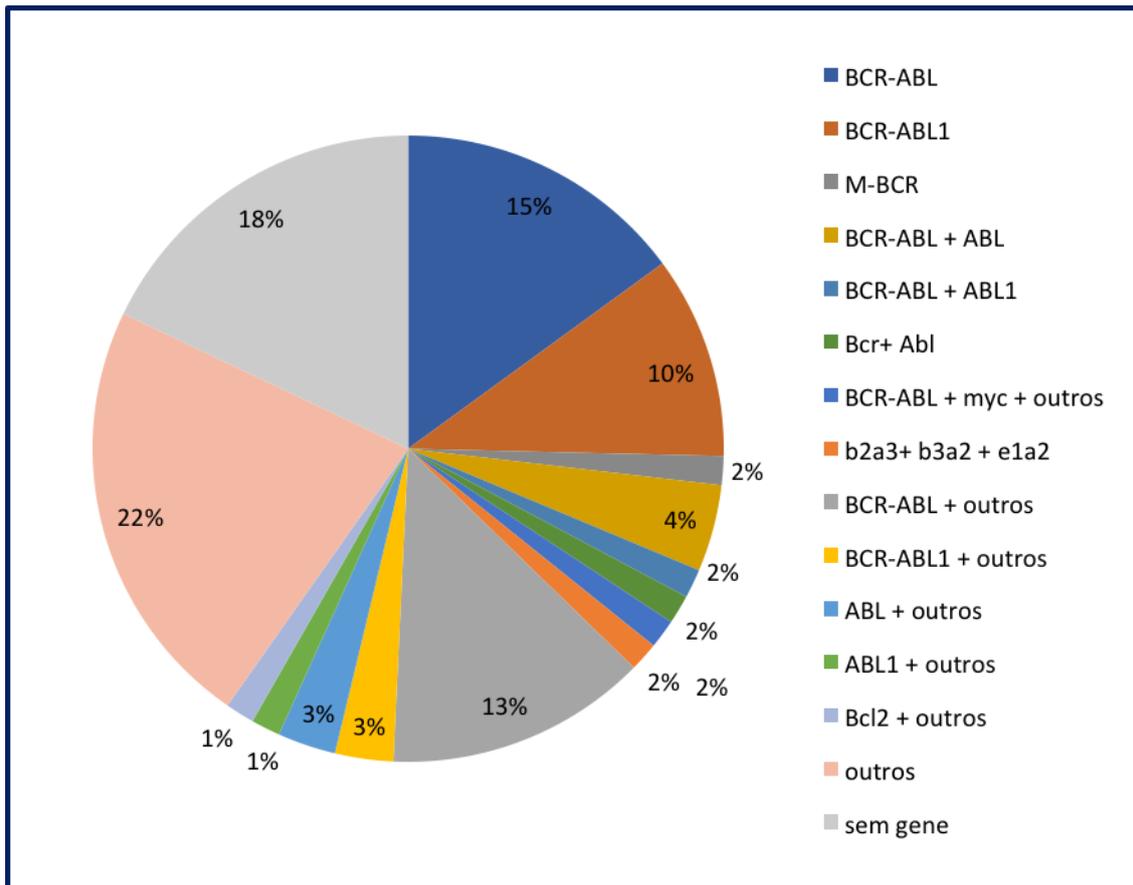


Figura 5: Genes relevantes da LMC, sendo esses encontrados nos artigos levantados em uma pesquisa realizada no site NCBI/PubMed em todo o ano de 2013.

4.DISCUSSÃO

O diagnóstico da LMC tem que ser preciso, pois só assim, o paciente poderá receber o tratamento adequado, segundo Alvarenga et al., 2010. Na figura 1 observamos a relação entre os artigos que utilizaram métodos de diagnóstico, daqueles que não utilizaram. Os artigos que não apresentam nenhum método de diagnóstico totalizam 65,7%. Dentre os, 34,3% com métodos de diagnóstico, ao qual foi dividido por proporção de métodos sendo; Western 6%, hemograma 3%, citogenética 4,5%, espectrométrie 3%, cultivo de células 3%, western e ELISA 1,5%, western e citométrie 1,5%, hemograma e citogenética 1,5%, hemograma e proteína C reativa 1,5%, espectrométrica e cromatografia 1,5%, hemograma, biópsia, cariótipo e FISH 1,5% e western, citométrie 1,5%. As pesquisas de Press, Kamel-Reis e Ang, em 2013, consistiram em avaliar os níveis de inibidores de tirosina quinase, em pacientes já diagnosticados com LMC e tratados. Podemos explicar a baixa quantidade de artigos que

apresentaram métodos de diagnóstico, porque grande parte dos artigos levantados não se trata de diagnosticar a doença, e sim de analisá-la.

As técnicas moleculares são de suma importância, pois além de contribuírem para um diagnóstico preciso, auxiliam eficazmente no monitoramento do tratamento (GENG et al., 2013). Neste trabalho foi observado que 71,6% utilizou o PCR, proteoma 4,5%, RNAi 6,0%, totalizando 82,1%. Os artigos que foram encontrados mais de uma técnica totalizam 16,4% e foram divididos em: PCR + RNA-seq 3,0%, PCR+ RNAi 1,5% e PCR + proteoma 1,5%. Um artigo não descreveu qual técnica molecular foi utilizada, dando um total de 1,5. Deste modo concluímos que a técnica de PCR foi o método mais utilizado. Fato este explicado por ser considerado o padrão ouro no monitoramento de pacientes com a doença, segundo Rezende et al., em 2013.

As técnicas *In vivo* e *In vitro* quando aplicadas juntas, auxiliam eficazmente na investigação de doenças; Com a técnica *In vitro*, que não necessita de um organismo vivo, pode ser feita os testes experimentais iniciais. Assim, comprovando sua eficácia com testes *In vivo*, que necessitam de organismos vivos, com menos chances de erros e frustrações nos teste. Essa associação de testes foi feito, com eficácia por SLOMA et al., em 2013. Na figura 3, mostra como os autores fizeram as análises das pesquisas, se foi *In vivo* ou *In vitro*. Pesquisas *In vivo* teve um total de 52,2%, *In vitro* 38,8%, *In vivo* e *In vitro* 7,5% e em um artigo não foi descrito qual foi a pesquisa para análise dos dados, dando um total de 1,5%.

A LMC como foi descrito pelo autor Jairo, em 2010, e dividi-se em três fases (fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB)). A figura 4 faz uma comparação dos artigos que dividiram a LMC em fases. Foram excluídos 12 artigos que não se tratam de LMC. Dentre os artigos que são sobre LMC, 70,9% observa-se que não estudaram a doença por fases e 18,2% se tratavam da FC, 1,8% da FA, 1,8% da CB, 1,8% das FC e CB e, 5,5% FC, FA e CB. O estudo ou monitoramento das fases da doença é importante, pois só assim é possível avaliar as mudanças de condições dos pacientes, segundo Zhang et al., em 2013.

A LMC apresenta como característica a translocação cromossômica, que ocorre entre o cromossomo 9, gene ABL e o cromossomo 22, gene BCR, segundo Machado e Pagnano, em 2010. Na figura 5, representamos os genes de relevância da LMC. O gene BCR-ABL analisado sozinho, apareceu em 14,9%, o BCR-ABL1 10,4%, M-BCR 1,5%. Os artigos que foram analisaram mais de um gene têm as seguintes proporções; BCR-ABL + ABL 4,5%, BCR-ABL + ABL1 1,5%, Bcr + Abl 1,5%, BCR-ABL + myc + outros 1,5% b2a3+ b3a2 + e1a2 1,5%, BCR-ABL + outros 13, 4%, BCR-ABL1 + outros 3%, ABL + outros 3%, ABL1

+ outros 1,5% e Bcl2 + outros 1,5%. 22,4% representam os artigos que só investigaram outros genes. Foram classificados de outros genes, os genes menos relevantes para a LMC, ou os genes que atuam em outras doenças. Ressalta-se que 17,9% dos artigos não foram sobre pesquisa de genes. E o monitoramento dos genes é de suma importância, pois ele possibilita o manejo preciso dos pacientes com LMC, segundo Jennings et al., 2013.

CONCLUSÃO

Com os avanços nas pesquisas gênicas e o aprimoramento e inovações nos métodos de diagnósticos moleculares, atualmente é possível diagnosticar com precisão a LMC, assim sendo indicado o melhor tratamento de escolha com as terapias-alvo, além de ser possível monitorar as terapias, analisando-as se estão sendo eficazes ou não. São encontrados diversos métodos moleculares para diagnosticar, e monitorar o tratamento da LMC, podendo ressaltar o RT-PCR, RNAi, proteoma e RNA-seq. Consoante os métodos ressaltados o RT-PCR é o mais utilizado, por ser considerado simples e preciso. Assim existindo estudos atuais para que o mesmo seja considerado o padrão ouro para a LMC.

Em nosso trabalho foi possível observar que, existem métodos de diagnósticos moleculares no que diz respeito de LMC, além dos métodos tradicionais. Onde as pesquisas gênicas juntamente com esses métodos, formam uma ferramenta eficaz contra a doença, beneficiando os pacientes.

Nossa revisão torna-se de extremamente relevante, pois com os dados obtidos mostramos que atualmente, existe um aumento no tempo de sobrevida e um melhor prognóstico da doença, devido aos avanços e aprimoramento nos diagnósticos e monitoramento dos pacientes.

Assim o estudo foi importante, pois mostra que há um aumento de pesquisa na área da genética, e o quanto esse aumento é promissor. Promissor, não só para a LMC, como para outros tipos de câncer que estão associados a mutações gênicas.

No Brasil, embora já existam vários métodos de diagnóstico e monitoramento da doença, ainda há falhas primárias quando se trata de LMC, por não haver hospitais suficientes que sejam devidamente equipados. Assim diminuindo o tempo de sobrevida dos pacientes e/ou chances de cura.

Referências

- ALACHKAR H, SANTHANAM R, HARB JG, LUCAS DM, OAKS JJ, HICKEY CJ, PAN L, KINGHORN AD, CALIGIURI MA, PERROTTI D, BYRD JC, GARZON R, GREVE MR, MARCUCCI G. Significant in vivo and in vitro antileukemic activities and inhibits FLT3 and miR-155 expressions in acute myeloid leukemia. Silvestrol exhibits. *J HematolOncol* 2013; 6:21.
- ALVARENGA TF, CARVALHO LO, LUCENAS SB, DOBBINS J, AZEVEDO A, FERNANDEZ TS, ORNELLAS MH. Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2010; 32(2): 116-122.
- ALVES RCS. Análise de pacientes com leucemia mieloide crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de imatinibe. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2009; 31(3); 166-177
- ALMEIDA PSR, SADDI VA. Monitoramento de doença residual mínima em leucemia mielóide crônica por PCR em tempo real. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2007; 29(4): 382-386.
- ARPINATA M, TOLOMELLE G, BOCHICCHIO MT, CASTAGNETTI F, AMABILE M, BANDINI G, BONIFAZI F, STANZANI M, ROSTI G, MARTINELLI G, BACCARANI M. Molecular monitoring of BCR-ABL transcripts after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bioc Blood Marrow Transplant* 2013; 19(5): 735-40.
- ARANHA FJP. Leucemia Mielóide Crônica: Transplante de medula óssea. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008; 3: 41-46.
- ASHARIATI A, UGROSENO S. Profile of BCR-ABL transcript levels based on Sokal prognostic score in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Acta Med Indones* 2013; 45(2): 107-13
- AUGIS V, AIRIAU K, JOSSELIN M, TURCQ B, MAHON FX, BELLOC F. A single nucleotide polymorphism in cBIM is associated with a slower achievement of major molecular response in chronic myeloid leukaemia treated with imatinib. *PLoS One* 2013; 8(11):78582.
- BALABANOV S, EVANS CA, ABRAHAM SA, PELLICANO F, COPLAND M, WALKER MJ, WHETTON AD, HOLYOAKE TL. Combination of a proteomics approach and reengineering of meso scale network models for prediction of mode-of-action for tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One* 2013; 8(1):e53668.
- BALABANOV S, WILHELM T, VENZ S, KELLER G, SCHARF C, POSPISIL H, BARETT C, BOKEMEYER C, WALTHER R, BRÜMMENDORF TH, SCHUPPERT A. Quantitative proteomics analysis of BMS-214662 effects on CD34 positive cells from chronic myeloid leukaemia patients. *Proteomics* 2013; 13(1): 153-68

- BARBOSA AS, LIN CJ. Silenciamento de genes com RNA interferência: um novo instrumento para investigação da fisiologia e fisiopatologia do córtex adrenal. *ArqBrasEndocrinolMetab* 2004; 48(5): 612-619.
- BARBOZA LP, SOUZA JM, SIMÕES FV, BRAGANÇA IC, ABDLHAY E. Análise dos transcritos da translocação t(9;22) em Leucemia Mielóide Crônica. *Rev. bras.hematol.hemoter* 2000; 22(2) 89-98.
- BARAN Y, CEYLAN C, CAMGOZ A. The roles of macromolecules in imatinib resistance of chronic myeloid leukemia cells by Fourier transform infrared spectroscopy. *BiomedPharmacother* 2013; 67(3): 221-7.
- BERGANTINI APF, CASTRO FA, SOUZA AM, FETT-CONTE AC. Leucemia mielóide crônica e o sistema Faz-Fasl. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2005; 27(2): 120-125.
- BOLLAMANN PW, GIGLIO A. Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro. *Revivendo Ciências Básica* 2011; 1: 0-0.
- BORTOLHEIRO TC, CHIATTONE CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008; 30: 3-7.
- BOURKOULA K, ENGLERT C, GIAISI M, KÖHLER R, KRAMMER PH, LI-WEBER M. The Wilms' tumor suppressor WT1 enhances CD95L expression and promotes activation-induced cell death in leukemic T cells. *Int J Cancer* 2013; 134(2): 291-300.
- CARVALHO PVB, LOURENÇO GJ, ZOCCA M, PAGANO KBB, LORAND-METZE I, SOUZA CA, LIMA CSP. Expression of p190 BCR-ABL fusion gene in a patient with chronic myeloid leukemia. *Rev. Bras. Hematol.Hemoter* 2003; 25(3): 173-176.
- CASETTI L, MARTIN-LANNERÉE S, NAJJAR I, PIO I, AUGÉ S, ROY L, CHOMEL JC, LAURET E, TURHAN AG, DUSANTER-FOURT L. Differential contributions of STAT5A and STAT5B to stress protection and tyrosine kinase inhibitor resistance of chronic myeloid leukemia stem/progenitor cells. *Cancer res* 2013; 73(7): 2052-8.
- CEHRELI C, ATES H, CEHRELI R, SERCAN Z, DEMIRKAN F. New paraneoplastic syndrome in chronic basophilic leukemia. *Int J Hematol* 2013; 97(4): 498-504.
- CHANG G, ZHANG H, WANG J, ZHANG Y, XU H, WANG C, ZHANG H, MA L, LI Q, PANG T. CD44 targets Wnt/ β -catenin pathway to mediate the proliferation of K562 cells. *Cancer Cell Int* 2013; 20; 13(1):117.
- CHEN Q, QIAN J, LIN J, YANG J, LI Y, WANG CZ, CHAI HY, CHEN XX, QIAN Z, MA JC, ZHANG M. [Expression of SALL4 gene in patients with acute and chronic myeloid leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye XueZaZhi*. 2013; 21(2): 315-9.
- CHEN Q, LIN J, QIAN J, DENG ZQ, QIAN W, YANG J, LI Y, CHEN XX, MA YJ, MA JC, LIU Q. The methylation status of the DDX43 promoter in Chinese patients with chronic myeloid leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17(6): 508-11.

COLAVIRA I, ESPOSITO N, QUINTARELLI C, NIGRO E, PANE F, RUOPPOLO M, SALVATORE F. Identification of Annexin A1 interacting proteins in chronic myeloid leukemia KCL22 cells. *Proteomics* 2013; 13(16): 2414-8.

CORBIN AS, O'HARE T, GU Z, KRAFT IL, EIRING AM, KHORASHAD JS, POMICTER AD, ZHANG TY, EIDE CA, MANLEY PW, CORTES JE, DRUKER BJ, DEININGER MW. KIT signaling governs differential sensitivity of mature and primitive CML progenitors to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res* 2013; 73(18): 5775-86.

COSIMO E, MCCAIG AM, CARTER-BRZEZINKI LJ, WHEADON H, LEACH MT, LESTER K, BERTHOUCHE C, DURIEU E, OUMATA N, GALONS H, MEIJER L, MICHIE AM. Inhibition of NF- κ B-mediated signaling by the cyclin-dependent kinase inhibitor CR8 overcomes pro-survival stimuli to induce apoptosis in chronic lymphocytic leukemia cells. *Clin Cancer Res* 2013; 19(9): 2393-405.

DAI Z, XIAO W, JIN Y. Inhibition of nm23-H1 gene expression in chronic myelogenous leukemia cell. *Oncol Lett* 2013; 6(4): 1093-1097.

DI CARLI M, TANNO B, CAPODICASA C, VILANI ME, SALZANO AM, SCALONI A, RASCHEILÀ G, BENVENUTO E, DONINI M. Proteome changes induced by c-myc silencing in human chronic myeloid leukemia cells suggest molecular mechanisms and putative biomarkers of hematopoietic malignancies. *L Proteomics* 2013; 96:200-22.

EL EIT RM, ISKANDARANI AN, SALIBA JL, JABBOUR MN, MAHFOUZ RA, BITAR NM, AYABI HR, ZAATATARI GS, MAHON FX, DE THÉ HB, BAZARBACHI AA, NASR RR. Effective targeting of chronic myeloid leukemia initiating activity with the combination of arsenic trioxide and interferon alpha. *Int J Cancer* 2013; 134(4): 988-96.

FABER E, KUBA A, ZAPLETALOVA J, DIVOKA M, ROHON P, HOLZEROVA M, JAROSOVA M, INDRAK K. Interferon-alpha in chronic myeloid leukemia revisited: a long-term retrospective study in Central and Northern Moravia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2013; 157(3): 248-56.

FALCHI L, KANTARJIAN HM, WANG X, VERMA D, QUINTÁS-CARDAMA A, O'BRIEN S, JABBOUR EJ, RAVANDI-KASHANI F, BORTHAKUR G, GARCIA-MANERO G, VERSTOVSEK S, BURGER JA, LUTHRA R, CORTE JE. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013; 88(12): 1024-9.

FAN LP, HUANG HB, SHEN JZ, FU HY, ZHOU HR. [MicroRNA-193b expression in newly diagnosed leukemia patients and its significance]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013; 21(4):843-6.

FANTASIA F, DI CAPUA EM, CENFRA N, PESSINA G, MECARCOCCI S, RAGO A, COTRONEO E, BUSANELLO A, EQUITANI F, LO-COCO F, NERVI C, CIMINO G. A highly specific q-RT-PCR assay to address the relevance of the JAK2WT and JAK2V617F expression levels and control genes in Ph-negative myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol* 2013; 93(4):609-16.

- FENG DG, HUANG B, LI J, CHEN XM, XU YM, CHEN X, ZHANG HB, HU LH, WANG XZ. Selective miRNA expression profile in chronic myeloid leukemia K562 cell-derived exosomes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12):7501-8.
- FIRATLIGLI B, BIRAY AVCI C, BARAN Y. miR-17 in imatinib resistance and response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cells. *J BUON* 2013; 18(2): 437-41.
- FUNKE VM, BITENCOUT H, VIGORITO AC, ARANHA FJ. Leucemia mielóide crônica e outras doenças mieloproliferativa. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 32(1): 71-90.
- GAO C, DIMITROV T, YONG KJ, TATETSU H, JEONG HW, LUO HR, BRADNER JE, TENEN DG, CHAI L. Targeting transcription factor SALL4 in acute myeloid leukemia by interrupting its interaction with an epigenetic complex. *Blood* 2013; 121(8): 1413-21.
- GARNIER N, PETRUCCELLI LA, MOLINA MF, KOURELIS M, KWAN S, DIAZ Z, SCHIPPER HM, GUPTA A, RINCON SV, MANN KK, MILLER WH. The novel arsenical Darinaparsin circumvents BRG1-dependent, HO-1-mediated cytoprotection in leukemic cells. *Leukemia* 2013; 27(11): 2220-8.
- GEARY CG. The story of chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol* 2000; 110: 2-11.
- GENG SX, WENG JY, HUANGX, LU ZS, WU P, HUANG LS, LIU L, DU X. [Predictive value of molecular response after treatment with tyrosine kinase inhibitor for 3 months in patients with chronic myeloid leukemia]. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi*. 2013; 34(7): 561-5.
- GIALLONGO C, LA CAVA P, TIBULLO D, BARBAGALLO I, PARRINELLO N, CUPRI A, STAGNO F, CONSOLI C, CHIARENZA A, PALUMBO GA, DI RAIMONDO F. SPARC expression in CML is associated to imatinib treatment and to inhibition of leukemia cell proliferation. *BMC Cancer* 2013; 13:60.
- GRANDO AC, WAGNER SC. Avaliação laboratorial da doença residual mínima na leucemia mielóide crônica por Real-Time PCR. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2008; 44(6): 433-440.
- HAMERCHLAK N. Leucemia. Fatores prognósticos e genética. *Jornal de pediatria* 2008; 84(4): 52-57.
- HAMÚ CS. Polimorfismo de gene tp53 no colón 72 em pacientes com suspeita de LMC. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2007; 29(4): 346-350.
- HANSEN N, ÄGERSTAM H, WAHLESTEDT M, LANDBERG N, ASKMYR M, EHINGER M, RISSILER M, LILJEBJÖRN H, JOHNELS P, ISHIKO J, MELO JV, ALEXANDER WS, BRYDER D, JÄRAS M, FIORETOS T. SOCS2 is dispensable for BCR/ABL1-induced chronic myeloid leukemia-like disease and for normal hematopoietic stem cell function. *Leukemia* 2013; 27(1): 130-5.
- HAYASHI Y, HIRAI H, KAMIO N, YAO H, YOSHIOKA S, MIURA Y, ASHIHANA E, FUJIYAMA Y, TENEN DG, MAEKAWA T. C/EBP β promotes BCR-ABL-mediated myeloid expansion and leukemic stem cell exhaustion. *Leukemia* 2013; 27(3): 619-28.

HEROLD T, MULAW MA, JURINOVIC V, SEILER T, METZELER KH, DUFOUR A, SCHNEIDER S, KAKADIA PM, SPIEKERMANN K, MANSMANN U, HIDDEMANN W, BUSKE C, DREYLING M, BOHLANDER SK. High expression of MZB1 predicts adverse prognosis in chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma and is associated with a unique gene expression signature. *LeukLymphoma* 2013; 54(8): 1652-7.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Leucemia Mielóide Crônica. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003, p.49.

OROZCO JJ, VALENCIA JE, ELEONIRA A, RIBON G, GUERRERO F, GARCIA R, MOJICA L. Costo efectividad Del dasatinib em El tratamiento de la leucemia mieloide crónica en pacientes resistentes al imatinibs. *CES Med.* 2010; 24(2): 31-45.

JENNIGS LJ, GEORGE D, CZECH J, YU M. Detection and quantification of BCR-ABL1 fusion transcripts by droplet digital PCR. *J MolDiagn* 2013; 16(2):174-9

KAYMAZ BT, SELVI N, GÜNDÜZ C, AKTAN C, DALMIZRAK A, SAYDAM G, KOSOVA B. Repression of STAT3, STAT5A, and STAT5B expressions in chronic myelogenous leukemia cell line K-562 with unmodified or chemically modified siRNAs and induction of apoptosis. *Ann Hematol* 2013; 92(2): 151-62.

KOLDEHOFF M, ZAKRZEWSKI JL, BEELEN DW, ELMAAGACLI AH. Additive antileukemia effects by GFI1B- and BCR-ABL-specific siRNA in advanced phase chronic myeloidleukemic cells. *Cancer Gene Ther* 2013; 20(7): 421-7.

LEWALLE P, MARTIAT P. The impact of molecular biology techniques on the management of newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients in chronic phase. *TransfusApherSci* 2013; 49(2): 116-9.

LIN YN, GUI FM, SHEN H, WANG F, CAO Z, LI QN, WANG JX, PANG T. [Expression of RHBDD1 gene in patients with chronic myeloid leukemia and its clinical significance]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye XueZaZhi.* 2013; 21(1):12-5.

LION T, WEBERSINKE G, KASTNER U, SEGER C, MITTERBAUER-HOHENDANNER G, GASTL G. [Current diagnostic requirements in chronic myeloid leukemia]. *Wien MedWochenschr* 2013; 163(21-22): 477-94.

LOPES NR, ABREU MTCL. Inibidores de tirosinoquinase na leucemia mieloide crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2009; 31(6): 449-453.

LUU MH, PRESS RD. BCR-ABL PCR testing in chronic myelogenous leukemia: molecular diagnosis for targeted cancer therapy and monitoring. *Expert Rev MolDiagn* 2013; 13(7): 749-62.

MAHON FX, ETIENNE G. Deep molecular response in chronic myeloid leukemia: the new goal of therapy? *Clin Cancer Res* 2013; 15;20(2):310-22.

- MASCARENHAS CC, CUNHA AF, MIRANDA EC, SILVEIRA RA, COSTA FF, PAGNANO KB, SOUZA CA. New mutations detected by denaturing high performance liquid chromatography during screening of exon 6 bcr-abl mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *euk Lymphoma*.2009; 50(7):1148-54.
- MOORE FR, REMPFER CB, PRESS RD. Quantitative BCR-ABL1 RQ-PCR fusion transcript monitoring in chronic myelogenous leukemia. *Methods MolBiol* 2013; 999:1-23.
- MORÁN VP, RAMÍREZ PH, ANTUÑA GM, LLANES OA, FAGUNDO JCJ, REGUEIRO LJB. Leucemiamieloidecrônica: .AtualizaciónenCitogenética y Biología Molecular. *Rev Cubana HematolInmunolHemoter* 2005; 21: 0-0.
- MONTENEGRO VS, SANTOS VMVO, VEITH M. Análise citogenética na leucemia mielóide crônica. *Rev. Fac. Ciênc.Méd* 2008; 10(3): 5-12.
- MUDDATHIR AM, KORDOFANI AA, FADL-ELMULA IM. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Sudanese patients with chronic myeloid leukemia using real-time reverse transcription-polymerase chain reaction. *Saudi Med J* 2013; 34(1): 29-33.
- NONINO A. Problemas e Perspectivas fazer Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*2008; 30: 66-69.
- O'DWYER ME, SWORDS R, NAGLER A, McMULLIN MF, LE CIUTRE PD, LANGABEER SE, ALVARES-IGLESIAS A, FAN H, WOODMAN RC, GILES FJ, CONNEALLY E. Nilotinib 300 mg BID as frontline treatment of CML: prospective analysis of the Xpert BCR-ABL monitor system and significance of 3-month molecular response. *Leuk Res* 2013; 38(3):310-5.
- PALLOTTA R, LIMA DF, CAL F, ALEMEIDA M, CANCHON M. Treatment of chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation with imatinib mesylate: report of three cases. *Rev. bras. Hematol. Hemoter* 2006; 28(2): 157-160.
- PAN F, XU LR, WANG HW, ZHU MX, LIU Y, TAN YH, CHEN XH, REN FG. [Effect of Nrf2 and TrxR on proliferation of chronic myeloid leukemia cell and its mechanism]. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi*. 2013; 34(6): 527-31.
- PARKS SH, CHI HS, CHO YU, JANG CJ, IM HJ. A case with coexistence of major and minor BCR/ABL fusion transcript at lymphoblastic crisis of chronicmyelogenous leukemia in patients with major BCR/ABL positivity during chronic phase. *Ann Lab Med* 2013; 33(1): 80-3.
- PRESS RD, KAMEL-REID S, ANG D. BCR-ABL1 RT-qPCR for monitoring the molecular response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J MolDiagn* 2013; 15(5): 565-76;
- QIN YZ, CHENG H, CEN JN, GENG SX, LI QH, LI XQ, LIN ZX, MA DX, QIAO C, WANG YG, LI JL, LI LD, HUANG XJ. [A multicenter comparison study on the quantitative

detection of bcr-abl (P210) transcript levels in China]. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi*. 2013; 34(2): 104-8.

QIN YZ, JIANG Q, JIANG H, LI JL, LI LD, ZHU HH, LAI YY, LU XJ, LIU YR, JIANG B, HUANG XJ. Which method better evaluates the molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib treatment, BCR-ABL(IS) or log reduction from the baseline level? *LeukRes* 2013; 37(9): 1035-40.

RANDOLPH TR. Chronic Myeloid Leukemia- Part II: Approches To and Molecular Monitoring of Therapy. *Clin Lab Science* 2005; 18(1): 1-13B.

REIS FBV. Análises Proteômicas na Leucemia Mielóide Aguda (LMA): À procura de biomarcadores. *Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho* 2008;1: 40-41.

REZENDE VM, RIVELLIS AM, NOVAES MM, ALENCAR FCD, BENDIT I. Quantification of imatinib in human serum: validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic assays. *Drug Des Ther* 2013; 7:600-710.

ROBERTA S. Identification of novel point mutations in splicing sites integrating whole-exome and RNA-seq data in myeloproliferative diseases. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2(2): 204

RUSHWORTH SA, MURRAY MY, ZAITSEVA L, BOWLES KM, MACEWAN DJ. Identification of Bruton's tyrosine kinase as a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 123(8): 1229-38.

SAMASSEKOU O, MALINA A, HÉBERT J, YAN J. Presence of alternative lengthening of telomeres associated circular extrachromosome telomere repeats in primary leukemia cells of chronic myeloid leukemia. *J HematolOncol* 2013; 6:26.

SHEN Q, LIU S, CHEN Y, YANG L, CHEN S, WU X, LI B, LU Y, ZHU K, LI Y. Proliferation inhibition and apoptosis induction of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells via PPP2R5C down-regulation. *J HematolOnco* 2013; 6:64.

SCHERR M, ELDER AM, BATTMER K, BARZAN D, BOMKEN S, RICKE-HOCH M, SCHRÖDER A, VENTURINI L, BLAIR HJ, VORMOOR J, OTTMANN O, GANSER A, PICH A, HILFIKER-KLEINER D, HEIDENREICH O, EDER M. Differential expression of miR-17~92 identifies BCL2 as a therapeutic target in BCR-ABL-positive B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 28(3): 554-65.

SHINOHARA Y, TAKAHASHI N, NISHIWAKI K, HINO M, KASHIMURA M, WAKITA H, HATANO Y, HIRASAWA A, NAKAGAWA Y, ITOH K, MASUOKA H, AOTSUKA N, MATSUURA Y, TAKAHANA S, SANO K, KUROKI J, HATA T, NAKAMAE H, MUGITANI A, NAKANE T, MIYAZAKI Y, NIIOKA T, MIURA M, SAWADA K. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction. *Haematogia* 2013; 98(9): 1047-13.

SLOMA I, IMREN S, BEER PA, ZHAO Y, LECAULT V, LEUNG D, RAGHURAM K, BRIMACOMBE C, LAMBIE K, PIRET J, HANSEN C, HUMPHRIES RK, EAVES CJ. Ex vivo expansion of normal and chronic myeloid leukemic stem cells without functional alteration using a NUP98HOXA10 homeodomain fusion gene. *Leukemia*. 2013; 27(1):159-69.

SOUZA CA. Leucemia Mielóide Crônica: Novas Drogas em Desenvolvimento Rev. Bras.Hematol. Hemater 2008; 30: 32-36.

SPINELLI R, PIROTA A, REDAELLI S, SHARMA N, RAMAN H, VALLETTA S, MAGISTRONO V, PIAZZA R, GAMBACORTI-PASSERINI C. Identification of novel point mutations in splicing sites integrating whole-exome and RNA-seq data in myeloproliferative diseases. *Mol Genet Genomic Med* 2013; 1(4): 246-59.

SURESH S, MCCALLUM L, CRAWFORD LJ, LU WH, SHARPE DJ, IRVINE AE. The matricellular protein CCN3 regulates NOTCH1 signalling in chronic myeloid leukaemia. *J Pathol* 2013; 231(3):378-87.

SZÁNTÓ A, PAP Z, BENEDEK I, BENEDEK-LÁZÁR E, KÖPECZI JB, TUNYOGI AB, VASILE K, HORVÁTH E, PÁVAI Z. Monitoring M-BCR-ABL expression level in CML patients by RQ-PCR: experience of a single Center. *Rom J MorpholEmbrvol* 2013; 54(1): 37-42.

TAOUJI S, HIGA A, DELOMF, PLACY S, MAHON FX, PASGUET JM, BOSSÉR, SÉGUI B, CHEVET E. Phosphorylation of serine palmitoyltransferase long chain-1 (SPTLC1) on tyrosine 164 inhibits its activity and promotes cell survival. *J BiolChem* 2013; 288(24): 17190-201.

TOBIN LA, ROBERT C, RAPOPORT AP, GOJO I, BAER MR, TOMKINSON AE, RASSOOL FV. Targeting abnormal DNA double-strand break repair in tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloidleukemias. *Oncogene* 2013; 32(14): 1784-93.

VALENCIA-SERNA J, GUL-ULUDAG H, MAHDIPOOR P, JIANG X, ULUDAG H. Investigating siRNA delivery to chronic myeloid leukemia K562 cells with lipophilic polymers for therapeuticBCR-ABL down-regulation. *J Control Release* 2013; 172(2): 495-503.

WONG KY, YIM RL, KWONG YL, LEUNG CY, HUI PK, CHEUNG F, LIANG R, JIN DY, CHIM CS. Epigenetic inactivation of the MIR129-2 in hematological malignancies. *J HematolOncol* 2013; 6:16.

YAMAMOTO K, TSUZUKI S, MINAMI Y, YAMAMOTO Y, ABE A, OHSHIMA K, SETO M, NAOE T. Functionally deregulated AML1/RUNX1 cooperates with BCR-ABL to induce a blastic phase-like phenotype of chronic myelogenous leukemia in mice. *PLoS One* 2013; 8(9): 74864.

YANG H, BUESO-RAMOS C, DiNARDO C, ESTECIO MR, DAVANLOU M, GENG QR, FANG Z, NGUYEN M, PIERCE S, WEI Y, PARMAR S, CORTES J, KANTARJIAN H, GARCIA-MANERO G. Expression of PD-L1, PD-L2, PD-1 and CTLA4 in myelodysplastic

syndromes is enhanced by treatment with hypomethylating agents. *Leukemia* 2013; 28(6):1280-8.

ZHANG B, LI M, MCDONALD T, HOLYOAKE TL, MOON RT, CAMPANA D, SHULTZ L, BHATIA R. Microenvironmental protection of CML stem and progenitor cells from tyrosine kinase inhibitors through N-cadherin and Wnt- β -catenin signaling. *Blood* 2013; 121(10): 1824-38.

ZANG W, CHI K, ZHANG Y, MA B, SHI J, CHEN Y, LEI P, LI Y, SUN K. Correlation between preferentially expressed antigen of melanoma and tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand gene expression in different types of leukaemia patients. *ActaHaematol* 2013; 130(4): 297-304.

ZHOU JB, ZHANG T, WANG BF, GAO HZ, XU X. Identification of a novel gene fusion RNF213-SLC26A11 in chronic myeloid leukemia by RNA-Seq. *Mol Med Rep* 2013; 7(2): 591-7.

ZHOU H, GE Y, SUN L, MA W, WU J, ZHANG X, HU X, EAVES CJ, WU D, ZHAO Y. Growth arrest specific 2 is up-regulated in chronic myeloid leukemia cells and required for their growth. *PLoS One* 2014; 9(1).

FARMACOGENÔMICA: UM BREVE RELATO

Marília Silva Marques

Especialista em Farmácia Estética pelo o instituto Nepuga.
Especialista em Medicina Genômica Biotecnologia e Inovações em Saúde do Instituto Nacional de Cursos.
mariliasmarques2010@hotmail.com

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorando em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

INTRODUÇÃO

A farmacogenômica foi conhecida como a disciplina que estuda as bases genéticas das alterações individuais em resposta aos medicamentos, as respostas da farmacogenômica afeta diretamente o desenvolvimento de novos medicamentos e são utilizadas para orientar o tratamento farmacológico e as prescrições clínicas¹.

A primeira publicação científica de farmacogenômica, ocorreu logo após o farmacologista alemão Friedrich Vogel criar a palavra, houve um aumento explosivo no número de trabalhos, de pesquisa, área de revistas científicas e estudos clínicos de farmacogenômica básica².

Os estudos de farmacogenética / farmacogenômico que ajudam a identificar variantes de genes ou produtos de genes que podem modificar a intensidade do efeito farmacológico e os efeitos secundários e interações medicamento-medimento³.

De acordo com as investigações farmacológicas realizadas pela indústria farmacêutica e acadêmicas inclui a obtenção de farmacogenômica, orientando os resultados terapêuticos melhores avaliados⁴. O ensinamento de tecnologias atualmente utilizadas no campo da pesquisa para a prática clínica cotidiana pode ser apenas uma questão de tempo. Os médicos devem estar preparados para assimilar novos conhecimentos e técnicas⁵.

As “ômicas” foram desenvolvidas graças ao projeto do genoma humano e estão sendo apoiados pela medicina translacional, que permitiram o conhecimento e o avanço em muitos dos mecanismos moleculares da fisiologia e patologia em humanos⁶. Com base nesse conhecimento, há muitas evidências de que a maioria das terapias medicamentosas pode ser individualizada em estudos de variação do genoma humano, uma vez que apenas 30% a 60% dos pacientes têm uma resposta comum a essas terapias⁷.

A farmacogenômica possibilita a individualização das terapias, com base nessas variações, tem implicações para as reações adversas dos medicamentos, o tempo de internação e o número de óbitos relacionados aos diferentes medicamentos. Esses estudos tornaram-se um dos principais avanços e promessas no entendimento, diagnóstico e tratamento de muitas doenças⁸.

O principal objetivo da farmacogenômica é definir o tratamento farmacológico personalizado de acordo com o perfil genético de cada paciente⁹. A descoberta de novos biomarcadores genéticos de suscetibilidade e resposta a medicamentos disponibiliza aos profissionais de saúde, ferramentas para tomar decisões informadas sobre o melhor tratamento em determinado paciente, dosagem adequada, evitar reações adversas e desenvolver novos medicamentos de acordo com o perfil genético e metabolismo de cada paciente¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa integrativa sendo o método ao qual permite a avaliação e busca crítica e sintetizada do tema estudado o resultado dessa busca traz as principais evidências que envolve as publicações e os resultados de uma pesquisa bibliográfica. O principal objetivo da revisão integrativa é a conexão entre a pesquisa científica e a prática profissional no âmbito de atuação.

Essa revisão integrativa contém as principais análises das pesquisas mais relevantes para um suporte na parte clínica, permitindo uma síntese do estudo do conhecimento de terminados assuntos, essas revisões integrativas nos permitem apontar algumas lacunas em relação ao conhecimento para que elas possam ser preenchidas através de novos estudos com base em pesquisa integrativa.

Esse estudo foi realizado utilizando algumas ferramentas de pesquisa em duas bases de dados: Scielo e Google Acadêmico, foram utilizadas as referências selecionadas de acordo

com o critério de inclusão que era o seu grau de relevância e o ano de publicação, no entanto as publicações dos últimos 19 anos teve um maior destaque.

Os artigos que compuseram essa revisão são artigos completos e revisões de literatura publicados entre 2000 a 2016 em periódicos tanto internacionais como em nacionais que nos trazia as informações sobre o tema em questão. O que motivava a exclusão dos artigos era publicações em anos fora do delimitado, com duplicidade que por algum motivo não enquadrasse ao tema da revisão.

A realização deste estudo de-se através das ferramentas de busca em bases de dados, com as principais palavras chaves em língua portuguesa e inglês: farmacogenética, farmacogenômica, genética e terapia. Foram selecionadas as referências de acordo com o ano de publicação e seu grau de relevância, dando ênfase aquelas dos últimos 119 anos, no entanto artigos adicionais também foram referenciados por estarem citadas nessas publicações.

Foram localizadas a partir das combinações das palavras chaves encontradas 21 publicações. A seleção dos artigos inicialmente foi realizada através de uma leitura completa e atenta dos resumos das publicações com o intuito de fazer um peneiramento das amostras por meio do critério de inclusão ou exclusão.

Os artigos incluídos foram todos originais e completos, o período de publicação das revisões de literatura foram entre 2000 a 2016 em periódicos nacionais e internacionais que demonstrava as informações sobre a temática do estudo. Foram excluídos artigos publicados em anos anteriores, com duplicidade, e que não se encaixaram no objetivo da pesquisa. Assim, a amostra final foi constituída por 21 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse estudo foi elaborado mediante uma revisão de literatura com o método de pesquisa integrativa estudamos alguns artigos, nos quais estávamos buscando analisar quais foram os principais métodos de estudo usados e seus resultados e conclusões, durante esse estudo encontramos 2 diferentes tipos de estudo, que acrescentava em conhecimento, esses diferentes tipos de estudos agregou ao nosso estudo alguns dados importante¹¹.

Ao realizar esses estudos encontramos informações essenciais para desenvolvimento de nossa revisão em alguns dos estudos falam que a heterogeneidade genética da população Brasileira e sua relação com a farmacogenômica¹². A heterogeneidade e miscigenação têm implicações importantes no desenho e interpretação de ensaios clínicos farmacogenéticos, na implementação dos princípios de farmacogenética/farmacogenômica, na prescrição de

medicamentos e na relação à extrapolação de dados farmacogenéticos obtidos em outras populações¹³. O paradigma populacional emerge da observação de que a frequência de inúmeros polimorfismos em “farmacogenes” varia amplamente entre as populações¹⁴.

O papel do farmacêutico e a farmacogenômica existe uma ampla gama de oportunidades para os farmacêuticos, no entanto existem num número limitado destes profissionais de saúde na prática desta área e geralmente estão associados a cargos altamente especializados¹⁵. Os farmacêuticos, como especialistas na terapia de fármacos deverão possuir um cargo de maior importância, a nível de informações farmacogenômicas prestadas ao paciente. É essencial que estejam totalmente preparados para o uso de ferramentas de diagnóstico farmacogenômicas¹⁶.

Existem três funções distintas na farmacogenômica, sendo elas: a nível da investigação, da educação e clínico. Algumas das barreiras colocadas para implementação desta terapia tida como personalizada são, o facto de haver uma educação insuficiente e a falta de conhecimento¹⁷.

Polimorfismos genéticos relacionados com a farmacogenômica a grande parte destes polimorfismos não origina qualquer efeito, no entanto alguns afetam a expressão e função de proteínas, tendo como consequência fenótipos com respostas distintas aos medicamentos e que são propícios a doenças¹⁸.

Os SNP's correspondem aproximadamente a 90% das variações interindividuais, algumas das quais podem estar relacionadas com as diferentes respostas dos medicamentos. Podem ocorrer na forma de substituição, deleção ou inserção de uma base azotada¹⁹.

A farmacogenômica na redução das Reações adversas ao medicamento reação adversa ao medicamento (RAM) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no Homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificações fisiológicas²⁰.” Os efeitos que ocorrem após a utilização acidental ou intencional de doses que excedem as habituais, não são considerados RAM²¹.

CONCLUSÃO

Os avanços no campo da farmacogenômica levaram a saúde e as autoridades oficiais a considerar seu impacto em um nível social, ético e legal e a tomar ações regulatórias. Embora a farmacogenética seja uma disciplina associada a menos problemas éticos do que

outras aplicações médicas da genética, como o diagnóstico pré-sintomático de doenças sem tratamento atual, porque se concentra em polimorfismos relacionados à resposta medicamentosa, geralmente não associados à doença.

O entendimento do papel dos polimorfismos genéticos nas respostas às drogas irá ajudar a garantir a eficácia e a diminuição da incidência de efeitos adversos, através da adaptação dos medicamentos de acordo com as características genéticas dos pacientes. Avanços nesta área estão demonstrando importantes implicações no projeto do regime da dose e na adequação das prescrições da droga

Agradecimentos

Agradeço a Deus e Nossa Senhora da Abadia do Muquém, pela a saúde para que eu possa continuar meus estudos, agradeço ao meu esposo pelo o carinho e companheirismo.

Referências

1. Álvarez, J. S. Evaluación económica en la era de la farmacogenética y farmacogenómica: ¿ un rayo de luz en la oscuridad? **Revista Medicina Clínica**, Barcelona, 2006.
2. Shastry B. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006.
3. Crew K, Hicks J, Pui C-H, et al. Pharmacogenomics and individualized medicine: Translating science into practice. *Clin Pharm Ther.* 2012.
4. Evans EE, McLeod HL. Pharmacogenomics Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* , 2003.
5. Freund CL, Wilfond BS. Emerging ethical issues in pharmacogenomics: from research to clinical practice. *Am J Pharmacogenomics*, 2002.
6. Jain KK. Role of pharmacogenomics in the development of Personalized medicine. *Am J Pharmacogenomics* , 2004.
7. Johnson JA. Clinical use of pharmacogenetics: The train is moving and it's time for pharmacists to jump on. *Am J Health Syst Pharm.* 2016.
8. Am J Health
Syst Pharm. 2015.
9. Lee KC, Hudmon KS, Ma JD, et al. Evaluation of a shared pharmacogenomics curriculum for pharmacy students. *Pharmacogenomics.* 2015.

10. Kollek, R., et al. (2006). Pharmacogenetics, adverse drug reactions and public health. *Community Genetics*.
11. Kurtz, G. S. Farmacogenômica: a genética dos medicamentos. **Revista Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, 2004.
12. **Shin, J., et al.** Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1 de April de 2009.
13. Licinio, J. Farmacogenômica: oportunidades e desafios. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, 2001.
14. Wysowski, D. K. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. **Drug Safety**, 2007.
15. Vieira, F. S. Possibilidades de contribuição da farmacogenômica para a promoção da saúde. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, 2007.
16. Roses, A. D. Pharmacogenetics. *Human Molecular Genetics*, v. 10, n. 20, 2001.
17. Poolsup, N.; Li Wan Po, A.; Knight, T. L. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. *J. Clni. Pharm. Ther*, 2000.
18. Kalow, W., Meyer, U.A., Tyndale, R.F. Pharmacogenomics. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Ed. Marcel Dekker: Inc, New York, USA, 2001.
19. Thomas SM. Society and ethics – the genetics of disease. *Curr Opin Gen Dev*. 2004.
20. Furie B, Furie BC. Mecanismos de formação de trombos. *N Engl J Med* 2008.
21. Kohn, L. T.; Corrigan, J.M.; Donalds, M. S. **To err is human**: building a safer health system. Washington DC: National Academy Press, 2000.

INTOLERÂNCIA À LACTOSE COM ÊNFASE NA HERANÇA GENÉTICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA

Nayara Souza e Silva

Pós-graduando em Medicina Genômica Biotecnologia e Inovações em Saúde do Instituto Nacional de Cursos.
nayarasilva95@bol.com.br

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimiinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

A lactose, é conhecida como açúcar do leite, é um dissacarídeo formado por glicose e galactose. Este dissacarídeo é hidrolisado pela enzima intestinal β -D-galactosidase ou lactase, liberando seus componentes monossacarídicos para absorção na corrente sanguínea. A galactose é enzimaticamente convertida (epimerizada) em glicose, que é o principal combustível metabólico de muitos tecidos¹.

A responsável pela deficiência enzimática pela hidrólise da lactose que caracteriza-se pela diminuição parcial ou total da atividade, a intolerância a lactose, este tem sido um quadro clínico que tem mais frequência na população mundial, gerando sintomas variáveis desde a um simples mal estar até um choque anafilático, a aceitação do leite e derivados e pessoas que apresentam quadro de deficiência enzimática pode variar de acordo com o grau de intolerância do indivíduo².

A atividade da lactase é alta no período neonatal e de lactância em todas as espécies de mamíferos e em todas as populações humanas, e ocorre uma diminuição na fase do desmame. Após este período, a atividade da lactase é mantida em níveis baixos, geralmente, menos de 10% da atividade do neonato³.

A intolerância a lactose costuma ser confundida com a alergia à lactose, porém existem mecanismos fisiopatológicos são completamente diferentes, a mesma não está

relacionada com uma resposta imune, pois alguns agentes causadores da doença são alterados no processo metabólico da absorção e digestão dos alimentos, sendo consequência de uma deficiência enzimática, para esta especificamente a deficiência da β -galactosidase⁴.

A quantidade de lactose que irá causar sintomas varia de indivíduo para indivíduo, dependendo da dose de lactose ingerida, o grau de deficiência de lactase e a forma de alimento consumido⁵. A alergia, caracteriza-se por reações adversas aos alimentos, dependentes de intervenção imunológicas, classificando-se a partir do mecanismo imunológico subjacente em IgE, os sintomas possuem amplo espectro e inclui manifestações gastrointestinais, cutâneas e sistêmicas⁶.

Reações adversas aos alimentos é a denominação empregada para reações anormais à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares. Podendo ser classificadas em tóxicas e não-tóxicas⁶.

As reações tóxicas são aquelas que independem da sensibilidade individual e ocorrem quando um indivíduo ingere quantidades suficientes do alimento para desencadear reações como, por exemplo, ingestão de toxinas bacterianas presentes em alimentos contaminados⁷.

As reações não-tóxicas são aquelas que dependem da saúde prévia do indivíduo e podem ser classificadas em imunomediadas e não-imunomediadas. As reações imunomediadas são as alergias alimentares e as reações não-imunomediadas, ou, que ocorrem sem a participação do sistema imunológico, que são as intolerâncias alimentares⁸.

Apenas oito tipos de alimentos são responsáveis por aproximadamente 90% das reações alérgicas: leite, ovo, amendoim, frutos do mar, peixe, castanhas, soja e trigo. De todos esses alimentos, a alergia a proteína do leite de vaca é a mais frequente⁹.

Na Europa a prevalência de alergia à proteína do leite de vaca no primeiro ano de vida é de 2% a 3%, e, aos 6 anos de vida, cai para 1%¹⁰. Em estudo realizado no Brasil, concluiu que a incidência de APLV é de 2,2% e a prevalência é de 5,7%¹¹. No tocante à intolerância à lactose, a incidência no Brasil é de 44,11%, sendo que o maior número de casos novos foi encontrado em crianças de zero a dez anos com 23,71% de incidência, ocorrendo em menor frequência em indivíduos à partir dos 40 anos, expressando o menor percentual depois dos 60 anos com 6,71%¹².

O diagnóstico de alergia à proteína do leite e da intolerância à lactose deve ser feito com cautela, uma vez que o tratamento se baseia na exclusão do leite, que é uma importante fonte de nutrientes. O leite é rico em proteínas de alto valor nutricional, gorduras com

destaque para o ácido linoléico conjugado, lactose, vitaminas especialmente as do complexo B, com destaque para a B2 e B12 e minerais como o cálcio e fósforo e, no leite integral, vitaminas A e D¹³.

O cálcio é um dos minerais mais importantes, pois ele é o responsável pela constituição dos ossos e dentes, além de ser fundamental para a manutenção de várias funções do organismo, como a contração muscular, coagulação do sangue, transmissão de impulsos nervosos e secreção de hormônios. Portanto, é necessário que os níveis sanguíneos deste mineral se mantenham em patamares seguros e específicos, para realizar suas funções¹⁴.

Afirma-se que a persistência da lactase é o fenótipo no qual a expressão da lactase se mantém elevada durante toda a vida. E na população brasileira em geral, a frequência do alelo – 13910*T foi maior nos eurodescendentes de Porto Alegre e menor na população de Belém^{15,16,17}.

Estudos realizados no Brasil comprovam a falta de conhecimento dos profissionais da área de saúde sobre o conceito, diagnóstico, sintomas e tratamento da alergia à proteína do leite de vaca e intolerância à lactose^{18,19}.

A alta prevalência e incidência do acometimento da intolerância desperta um interesse maior em busca do conhecimento do impacto da mesma, pois sabe-se que uma dieta sem leite ou o desconhecimento da alergia e intolerância, tem fortes impactos na qualidade de vida do indivíduo. Logo percebe-se uma nítida preocupação com a origem desta enfermidade, o que desperta o interesse da população na genética humana e seus profissionais.

A intolerância à lactose pode ser congênita, primária ou genética e secundária ou adquirida, descritas na sequência. A intolerância congênita à lactose é rara. Bebês com este distúrbio apresentam deficiência na lactase jejunal e têm diarreia quando são amamentados ou ingerem alimentos à base de lactose⁵. A desidratação e o desequilíbrio eletrolítico resultantes são potencialmente letais, por isso, estes bebês devem ser alimentados por uma fórmula que contenha sacarose ou frutose em vez de lactose²⁰. A deficiência de lactase primária é a ausência de lactase, parcial ou total, que se desenvolve na infância, em diferentes idades e em diferentes grupos raciais sendo a causa mais comum de má absorção de lactose e intolerância. A deficiência secundária de lactase é resultado de lesões no intestino delgado ou por alguma patologia, por exemplo o espru tropical e não tropical, enterite regional, colite ulcerativa, desnutrição, entre outras⁵.

As alergias mediadas pela IgE, possuem um diagnóstico mais fácil e são bem mais compreendidas²¹. Nos indivíduos pré-dispostos, o contato à com a proteína por via inalatória,

cutânea ou parenteral, ocasiona a produção de anticorpos específicos (AE). Logo após a sensibilização, os AE circulantes se ligam á receptores dos glóbulos brancos. Contatos posteriores com o alérgeno induzem a ligação com as moléculas de IgE específicas disparando uma cascata de eventos intracelulares, que se juntam com a liberação de 4 mediadores pré-formados e neoformados, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas^{22,23}.

Sintetizada nas células epiteliais das glândulas mamárias, a lactose é produzida mediante uma reação que depende de duas proteínas, a alfa-lactoalbumina e a enzima Nacetil-galactosil-transferase. Sua concentração no leite varia segundo a espécie, sendo de cerca de 7% no leite humano e de cerca de 5% no leite de vaca. O conteúdo de lactose do leite nas várias espécies é proporcional à atividade da alfa-lactoalbumina²⁴.

O gene da intolerância a lactose, enzima lactase, também conhecida como lactase-florizina hidrolase, localizada na borda em escova nos enterócitos, no intestino delgado. É responsável por hidrolisar a lactose, o açúcar não reabsorvível encontrado no leite, para que ocorra a absorção na mucosa intestinal e sejam liberadas na corrente sanguínea do indivíduo. Quando a diminuição desta atividade ocorre ou até a ausência desta, denomina-se a hipolactasia, também descrita como lactase não persistente²⁵.

Um princípio fundamental do metabolismo do cálcio é a utilização do cálcio ósseo durante os períodos de baixo consumo. O osso serve como uma importante reserva para a manutenção do cálcio no sangue e níveis de cálcio neural²⁶. Contudo, dietas deficientes de cálcio estão associadas ao rareamento e estreitamento do tecido ósseo, conhecido como osteoporose²⁷.

Segundo a Sociedade Brasileira de Osteoporose há atualmente no Brasil, cerca de 10 milhões de pessoas com osteoporose, das quais, apenas 20% recebem alguma forma de tratamento. Cerca de 2,4 milhões de indivíduos apresentam algum tipo de fratura anualmente, desses 200.000 morrerão por fatores que são resultados diretos de fraturas. Do total de fraturas quase 100.000 são de fêmur e a mortalidade após um ano do ocorrido, está em torno de 20 a 24%. Estima-se que nos próximos 50 anos, o número de fraturas de fêmur, para ambos os sexos, dobrará e uma em cada quatro no mundo, ocorrerá na América Latina²⁸.

Existem bactérias que fazem uso da lactose como fonte de energia, no componente intestinal, e assim são capazes de gerar gás metano (CH₄), gás hidrogênio (H₂), e também o ácido lático, tais estes que são os principais causadores dos sintomas decorrentes da

intolerância, como o desconforto por distensão abdominal, flatulência e diarreia. A partir disso, caracteriza-se a má absorção intestinal gerando a intolerância da molécula²⁵.

Como forma de tratamento, evita-se o consumo de produtos contendo muita lactose ou a ingestão da enzima lactase com os produtos lácteos ou o consumo de quantidades menores de leite e laticínios dos quais alguma lactose tenha sido removida pela fermentação, tais como iogurte ou coalhada. No entanto, estudos indicam que a lactose da dieta aumenta a absorção de cálcio e, inversamente, que a dieta isenta de lactose resulta na menor absorção de cálcio³. Sendo assim, se dietas sem lactose são utilizadas no tratamento da intolerância à lactose, torna-se de fundamental importância que sejam incluídos nas dietas destes indivíduos uma boa fonte de cálcio e/ou suplementação de cálcio para atender os níveis de ingestão diária recomendada⁵.

Métodos diagnósticos para IL incluem avaliação clínica que normalmente relacionam o surgimento de sintomas com a ingestão de lactose, pode-se comprovar o diagnóstico com teste terapêutico, introduzindo uma dieta sem lactose. Neste caso, devem-se eliminar todos os alimentos que possam conter traços de lactose, sendo de grande importância ler o rótulo de todos os produtos, tentando identificar alimentos com lactose que passariam despercebida. A dieta deve ser mantida por pelo menos 15 dias, com resolução total dos sintomas. Assim, novamente, introduzem-se na dieta os alimentos que contêm lactose. Caso aconteça recorrência de sintomas o diagnóstico é fechado²⁹.

O gene responsável pela produção da lactase é conhecido como LCT, este localiza-se no cromossomo 2 dos seres humanos, sua capacidade fisiológica é diminuída após o desmame dos indivíduos, e a produção é inibida sua expressão de lactase no intestino delgado²⁵.

O gene LCT que codifica lactase pode ser descrito empregando sonda de cDNA humano do gene da lactase (LCTNG_008104) em Southern blots, sendo verificado que o mesmo está localizado no cromossomo 2q21, o gene compreende 17 éxons em 49kb, sendo traduzido em transcrito (RNAm) de 6kb, a sequência do DNA e do gene e também do cDNA codifica a enzima lactase em indivíduos com hipolactasia, e naqueles com persistência da enzima lactase na idade adulta foi semelhante, concluindo que ambas apresentam lactases idênticas, mostrando que a diferença não está na sequência da enzima³⁰.

O gene da lactose humana, denominado gene LCT, está localizado no braço longo do cromossomo 2, mais especificamente no locus 2q21. A persistência ou não da atividade da lactase na vida adulta é determinada geneticamente, pois a “lactose persistente” é determinada por um padrão de transmissão autossômico dominante, enquanto que a “não persistência” tem

a herança autossômica recessiva. Esta persistência é o fenótipo no qual a expressão lactose se mantém elevada durante toda a vida. Os autores defendem dados de que na Europa, a população caucasiana, tenham tido sua persistência da lactase relacionada a um polimorfismo de base única localizado no LCT, dentro de um íntron do gene MCM6, sendo este polimorfismo relacionado a uma troca de C para T na posição – 13910^{15,17}.

Na África e no Oriente Médio, este polimorfismo (SNP 13910) é raro, mas os seguintes SNPs foram relacionados a PL: -13907C>G, -13915T>G, -14010G>C.8-10. Um estudo realizado na população brasileira demonstrou que o alelo -13910 foi a variante mais frequentemente observada. Na população brasileira em geral, a frequência do alelo -13910*T foi maior (0,295) nos eurodescendentes de Porto Alegre e menor (0,175) na população de Belém. Este estudo evidenciou que a maioria da população de Belém, Recife e Porto Alegre (afrodescendentes) são intolerantes à lactose (genótipo CC com frequência de 70%). Em indivíduos eurodescendentes de Porto Alegre, a persistência de lactase foi superior a 50 %¹⁶.

A característica geneticamente determinada difere em frequência no mundo todo, devido ao polimorfismo de ação da regulação da expressão do gene da lactase. Polimorfismo de nucleotídeo único localizado a 13,9kb a montante do gene da lactase (13910>T) proposto como causa, e o alelo é difundido na Europa. E traz a descoberta recente de que existem vários outros SNPs associados à persistência a lactase em estreita proximidade, aproximadamente 100pb, e todos encontram-se em um pedaço de sequência que tem função in vitro, sugerindo que eles são funcionais, e sua ocorrência em diferentes fundos de haplótipos mostra diversas mutações independentes levando a persistência³¹.

A hipolactasia na fase adulta apresenta uma regulação programada geneticamente da atividade da enzima lactase após o desmame, apontando isto como uma condição comum em todo o mundo, e na população geral, porém deve-se excluir o noroeste da Europa, onde a prevalência é inferior a 10% dos casos. O estudo citado ainda ressalta que os indivíduos que desenvolvem a intolerância queixam de sintomas como cólicas abdominais, inchaço, distensão, flatulência e diarreia após a ingestão do leite e ou derivados³².

O autor ainda cita o diagnóstico como feito através de um teste respiratório com hidrogênio que é incômodo e provoca sintomas, e a abordagem genética é crucial, pois trabalha na linha da associação aos polimorfismos LCT 13910C>T e LCT 22018G>A presente nos íntrons 13 e 9, do gene de manutenção do minicromossomo tipo 6 (MCM6). O mesmo retrata a situação da China, sugerindo que o LCT 22018G>A coincide com o fenótipo de persistência a lactase, e que este também seria um preditor de intolerância a lactose em

nipo-brasileiros. Ao final diagnosticou-se que o novo alelo descoberto é um melhor preditor de persistência de lactase em nipo-brasileiros do que o alelo LCT 13910C>T³².

Um ponto crítico, doença congênita, caracteriza-se por uma diarreia recessiva do recém-nascido, na qual a atividade da enzima lactase das células epiteliais do intestino delgado é extremamente baixa desde o nascimento, para o recém-nascido, a ingestão de lactose causa sintomas tão graves que a amamentação não é possível. Caso não ocorra medidas de tratamento da doença, esta pode levar a uma desidratação que geralmente requer hospitalização, a doença é causada pela deficiência congênita da lactase por mutações no gene que codifica a enzima lactase (LCT)³³.

O uso de PCR em tempo real tem sido objeto de inúmeros estudos, os mais recentes apontam dados importantes, dissertou de dados resultantes de 100% de genotipagem bem sucedida da variante 13910C>T, sequenciando as amostras indeterminadas, melhorando a capacidade do ensaio de identificar variantes diferentes, isso resultou em uma redução da taxa de erro de diagnóstico por um fator de 2,4 enquanto aumentava as despesas em apenas 3%, assim o uso de um valor de qualidade de 99% no software SDS melhora a eficiência do teste de PCR na detecção da persistência a lactase³⁴.

Um método novo diagnóstico e tratamento, tratando de que o receptor ativador do proliferador de peroxissoma (PPAR γ) é uma peça chave no metabolismo de carboidratos. O papel do PPAR γ nas funções metabólicas intestinais é investigado incessantemente, na análise de microarray, o gene LCT foi o mais regulado pelos agonistas do PPAR γ nas células, assim foram capazes de aumentar a expressão e a atividade do LCT em humanos, e capaz de melhorar os sintomas induzidos pela dieta enriquecida com lactose, concluindo que a modulação de atividade do PPAR γ intestinal pode constituir uma nova estratégia de terapia para indivíduos que passam pela má absorção de lactose³⁵.

Define-se que a variante reguladora de ação cis/T-13910 pode ser útil no diagnóstico de hipolactasia do tipo adulto em crianças indianas, mostrando que o gene é parte fundamental do diagnóstico e tratamento³⁶.

A partir das análises de variantes genéticas, um total de 148 indivíduos foram genotipados cobrindo cerca de 400pb em torno da variante 13910C>T utilizando o sequenciamento por PCR. Descobriu-se uma variante rara G para A que reside 13914bp a montante do gene LCT, foi identificada num sujeito que transportava a variante mais recente 13910C>T. A variante 13914G>A no estado heterozigótico foi associada ao aumento da

atividade da lactase, sugerindo que o aumento da atividade da lactase está mais provavelmente associado à variante 13914G>A³⁷.

Esse estudo caracterizou-se com intervenção, analítico e quantitativo, cuja coleta dos dados foi realizada com base no intervalo dos meses de janeiro a janeiro de 2008 a 2018, com base na revisão bibliográfica e metanálise de dados compatíveis com o presente objeto de estudo.

Os dados obtidos foram adquiridos através da plataforma de pesquisa avançada NCBI, e foi composta por 10 anos de publicações, sendo incluídas as pesquisas genéticas da intolerância a lactose e suas decorrentes participações em outros casos relacionados.

No presente estudo foram filtrados 158 artigos de estudo com diversidade de autores nos seguintes temas: Intolerância à Lactose; O gene da intolerância a lactose; A frequência e a localização de um determinado polimorfismo; A identificação de terapias para o tratamento ou manutenção da saúde do indivíduo intolerante, e também as inovações em testes genéticos para a garantia de diagnósticos mais assertivos e precoces, pois sabe-se que na fase adulta a intolerância tem um maior acometimento nas diversas populações.

Após o enquadramento aos critérios de inclusão, foi realizada a avaliação dos dados competitivos, utilizando-se a revisão sistemática. Com o objetivo de reduzir a margem de erro nas buscas, foram padronizadas para todas os estudos avaliados a respeito do assunto e foram previamente selecionados 74 artigos sobre o desejado, com execução de todos, além disso, o avaliador estava atento às posições adotadas por cada pesquisa avaliada no decorrer de todo o período determinado para a coleta de dados.

Para obtenção da carga de dados completa, foi realizado a revisão sistemática em todos, com a seleção dos dados de toda a população, com maior impacto obtido na Europa. A tabela ideal foi desenvolvida com base nos dados em que o indivíduo a partir de sua descendência torna-se portador do gene, não sendo capaz de realizar o mesmo papel de outros indivíduos na digestão da lactose.

Após a obtenção das tabelas, obteve-se dados como o número equivalente para cada região e ou país tornou-se estipulado, genes e alelos para cada localização, e a associação da intolerância a lactose com o desencadeamento de outras enfermidades, realizando extensão de dados para próximos estudos com o intuito de levantamento de dados.

Os resultados obtidos nesse estudo serão apresentados a seguir:

Tabela 1 – Abrangência e Gene com maior influência da intolerância a lactose. Goiânia (Goiás), 2018.

	Gene	Varição 1	Varição 2	Outro
Europa	LCT	13910T	13910C	14010C
Rússia	LCT	13910T	-	-
Kuwait	LCT	13915G	-	-
Israel (Multiétnico)	LCT	13910T	22018G	-
Omã/Lêmen	LCT	13915T	13910T	-
Portugal	LCT	13910T	-	-
Chile	LCT	13910T	-	-
Alemanha	LCT	13910C	-	-
Itália	LCT	13910T	22018A	-
Finlândia	LCT	13910T	-	-
Nipo Brasileiros	LCT	13910T	22018G	-
África	LCT	14010C	14009G	-
Hungria	LCT	13910T	-	-
Ásia Central	LCT	13910T	-	-
Índia	LCT	13910T	-	22018G
Espanha	LCT	13910T	-	-
Japão	LCT	4419CG	-	-
Colômbia	LCT	13910T	-	-
México	LCT	13910T	-	-
China	LCT	13910T	-	22018G
Brasil	LCT	13779C	-	13910T
Brasil	LCT	13937A	-	14010C
Brasil	LCT	14011T	-	-

Os valores da tabela 1 foram adaptados de dados descritos dentre a seleção em 74 artigos previamente selecionados, com o filtro exclusivo para a tabela de escolha de 36 artigos especializados em estudos com localidades.

Tabela 2 – Estimativa de Associação da Intolerância a Lactose com o desencadeamento de outras enfermidades. Goiânia (Goiás), 2018.

	Gene	
Fibrose Cística	CFTR/LCT	
Alterações na Densidade Óssea	LCT	13910T
Obesidade	LCT	13910T
Síndrome dos Ovários Policísticos	LCT	13910T
Perda de Função/Alergia Alimentar Autorreferida	FLG	R501X
Sensibilidade ao Álcool	FLG	2282del4
Obesidade Abdominal	LCT	13910T
Síndrome Intestino Irritado	LCT	13910T
Concentrações Plasmáticas Vitamina D 25hid.	LCT	13910T

Os resultados referentes à comparação entre o número de enfermidades que apresentaram desencadeamento conjunto à intolerância a lactose, e ou a presença do gene LCT, e as repetições alcançadas nos dados do LCT 13910T, com o número de repetições alcançadas após a realização do levantamento de dados, em ambos os 74 artigos escolhidos, encontram-se na tabela 2.

Pode-se observar significativa oportunidade de estudos mais complexos para o entendimento também das regiões onde estas doenças tem maior prevalência, isto pode ser observado na tabela 1, no número de repetições do gene LCT 13910T, imediatamente pode-se estimar as regiões e localidades mais susceptíveis para que os habitantes tenham chances maiores no desenvolvimento das mesmas já citadas na tabela 2.

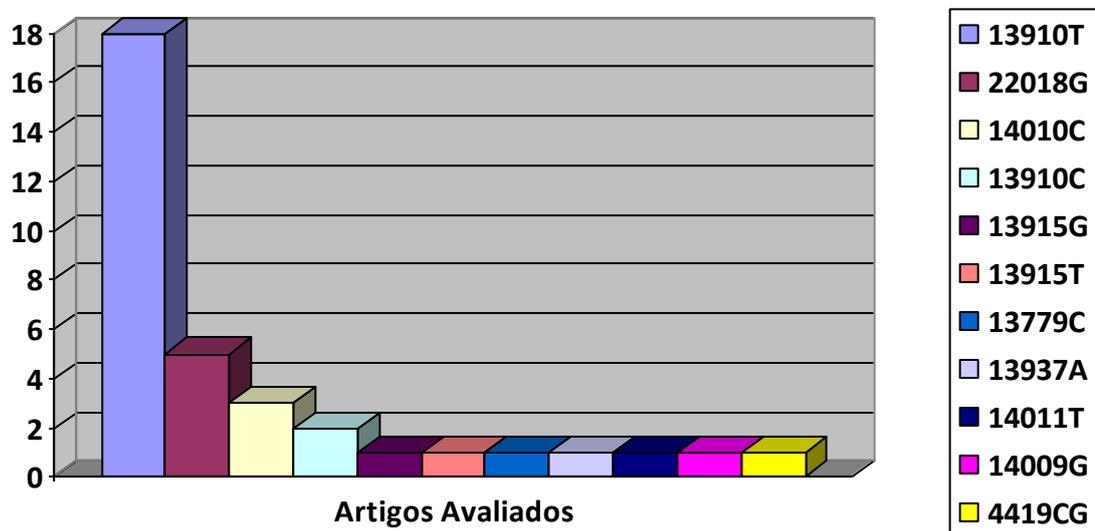


Figura 1 - Valores médios, entre o número de repetições, do gene LCT depois da realização do processamento de dados. Goiânia (Goiás), 2018.

O alelo de persistência da lactase, LCT 13910T, foi encontrado em cerca de 50% dos artigos avaliados neste estudo, esteve presente nas mais diversas localidades como descrito na tabela 1, sendo também um potente influenciador conjunto de outras enfermidades conforme apontado na tabela 2.

A regulação deste gene na hipolactasia do tipo adulto, quando negativada, ou programada geneticamente, torna-se detectável em crianças a partir do segundo ano de vida, entretanto o início e a extensão são pontos variáveis de um indivíduo para outro³⁸.

Evidenciando os dados obtidos nas tabelas e gráfico (Figura 1), pode-se afirmar que a população brasileira em sua característica multiétnica, apresenta inúmeras variações do gene

LCT da persistência a lactose e participando também da contribuição do gene no desenvolvimento de patologias diversas.

Sugere-se que os dados de persistência a lactose precedendo os principais artigos publicados podem resultar em respostas contidas neste estudo, podendo variar dependendo da localidade desejada, de sua contribuição e de sua intensidade de acometimento de DNA humanos em inúmeras etnias pelo planeta. Pode-se verificar também que a herança genética se faz presente onde seu comportamento torna-se explicado a partir da miscigenação de raças e descendências, da mesma maneira perante os dados, uma vez que, obtêm-se conhecimento sobre sua herança genética pode-se conhecer muito sobre aquele indivíduo e suas mais diversas possibilidades, após a realização do presente estudo de conhecimento genético e como funciona a sua política de acometimento e disseminação de características gênicas. Contudo, investigações futuras sobre o assunto, utilizando diferentes protocolos de estudos, de avaliação de referências e envolvendo inovações nesta área, devem ser considerados a fim de elucidar-nos a respeito desse tema. Onde nunca poderão ser feitas e nem respondidas todos os questionamentos humanos, a genética humana encontra-se em uma constante oportunidade de demonstrar suas capacidades.

Referências

1. Voet, D. Fundamentos de bioquímica: a vida em nível molecular. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 215 p.
2. Luiz, V. F. C.; Speridião, P. G. L.; Fagundes Neto, U. Terapia nutricional nas intolerâncias e alergias alimentares. *Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases*. 200 Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 29, n. 2, p. 189-200, jul./dez. 2008.
3. Vogel, F. *Genética Humana: Problemas e abordagens*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 508- 511 p.
4. Wooten, W. J., Lactose Intolerance and Ethnic Prevalence. In: *National Institutes Of Health. Lactose Intolerance and Health*. Kensington: National Institutes of Health, 2010. p. 49- 52.
5. Heyman, M. B. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. v. 118, n. 3, p. 1279-1286. 2006.
6. Brasil. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso brasileiro sobre alergia alimentar: 2007. *Revista Brasileira de Alergia e Imunologia*, Brasília, v. 31, n. 2, p. 64-89, 2008.

7. Silva, A. P. A.; Zamberlan, P. Manual de dietas hospitalares em pediatria: guia de conduta nutricional. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2006.9. Prati JELR, Machado EC. Efeitos agudos da flexibilidade sobre a força muscular. *Rev Bras Fisiol Exerc* 2006; 5(1): 50-5.
8. Antunes, A. E. C.; Pacheco, M. T. B. Leite para adultos: mitos e fatos frente à ciência. 1. ed. São Paulo: Varela, 2009.
9. Delgado, A. F.; Cardoso, A. L.; Zamberlan, P. Nutrologia básica e avançada. 1. ed. São Paulo: Manole, 2010.
10. Koletzko, S. et al. Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: Espghan Gi Committee practical guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 55, p. 221-229, 2012.
11. Spolidoro, J. V. et al. Cow's milk protein allergy in children: a survey on features in Brazil. *Journal Parenteral and Enteral Nutrition*, v. 29, n. 1, p. s.27, 2005.
12. Pereira Filho, D.; Furlan, S. A. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). *Revista Saúde e Ambiente*, Joinville, v. 5, n. 1, p. 24-30, 2004.
13. Matanna, P. Desenvolvimento de requeijão cremoso com baixo teor de lactose produzido por acidificação direta e coagulação enzimática. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia dos Alimentos) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2011.
14. SEM LACTOSE. Suplementação de cálcio na dieta sem lactose.2009.
15. Mattar R, Mazo DFC, Carrilho FJ. Lactose Intolerance: diagnosis, genetic and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2012; 5: 113-121.
16. Friedrich DC, et al. Several Different Lactase Persistence Associated Alleles and High Diversity of the Lactase Gene in the Admixed Brazilian Population. *PLoS One* 2012;7(9):e46520.
17. Moreira de Sá PT, et al. Aspectos Etiológicos da Hipolactasia. *Revista Uningá*, v. 20, n. 2, p. 123-128, 2014.
18. Cortez, A. P. B.; Medeiros, L. C. S.; Speridião, P. G. L.; Mattar, R. H. G.; Neto, U. F.; Morais, M. B. Conhecimento de pediatras e nutricionistas sobre o tratamento da alergia ao leite de vaca no lactente. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 106-113, 2007.
19. Sole, D. et al. O conhecimento de pediatras sobre alergia alimentar: estudo piloto. *Revista Paulista de Pediatria*, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 311-316, 2007.
20. Berne, R. M. Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 636 p.
21. Fiocchi, A. et al. World Allergy Organization (Wao) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (Dracma) guidelines. *Wao Journal*, v. 3, p. 57- 161, 2010.

22. Vercelli D. et al Regulation of IgE synthesis in humans: a tale of two signals. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:285-95.
23. Sicherer, Scott H. et al. Alergia alimentar. *Revista de Alergia e Imunologia Clínica*, Volume 125, Edição 2, S116 - S125
24. Naim H.Y., Sterchi EE, Lentze MJ. Biosynthesis and maturation of lactasephlorizin hydrolase in the humans small intestinal epithelial cells. *Biochem J* 1987; 241: 427- 34.
25. Palacios R. Herkenhoff ME. Sociedade Brasileira De Genética. *Genética Na Escola*. vol 9. nº2.2014.
26. Jackson, K. A.; Savaiano, D. A. Lactose maldigestion, calcium intake and osteoporosis in African, Asian and Hispanic-Americans. *J Am Coll Nutr*. v. 20, n. 2, p. 198-207. 2001.
27. Sem Lactose. Suplementação de cálcio na dieta sem lactose. Disponível em: <http://www.semlactose.com> acessado em 15/06/2018.
28. Pereira, P. B.; Silva, C. P. Alergia a proteína do leite de vaca em crianças: repercussões da dieta de exclusão e da dieta substitutiva sobre o estado nutricional. *Revista Pediatria, São Paulo*, v. 30, n. 2, p. 100-106, 2008.
29. Zeiger, R. S. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Journal of the American Academy of Pediatrics*, v. 111, p. 1662- 1671, 2003.
30. Mattar, Rejane et al. LCT-22018G> Um polimorfismo de nucleotídeo único é um melhor preditor de persistência de hipolactasia / lactase do tipo adulto em nipo-brasileiros do que o LCT-13910C> T. *Clínicas, São Paulo*, v. 65, n. 12, p. 1399, 2010.
31. Ingran CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Digestão da Lactose e Genética Evolutiva da Persistência da Lactose. *Hum Genet*. 2009.
32. Mattar, R.; Mazo, D. F. de C. Intolerância à lactose: mudanças de paradigmas com o biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo*, v. 56, n. 2, p. 230-236, 2010.
33. Torniainen S. Savilahti E. Jarvela EU. Deficiência De Lactase- Uma Doença Mais Comum Do Que Se Pensava Anteriormente?. *Duodecim*. 2009.
34. Brasen CL. et al. Combinação de PCR em Tempo Real e Sequenciamento para Detectar Múltiplas Variações Genéticas Clinicamente Relevantes no Gene da Lactase. *Jornal e. I.c.l.* vol 77. Ed 1. 2017.
35. Mathurin F. et al. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARY) regular a expressão e atividade da lactase no intestino. *EMBO Mol Med*. 2017.
36. Kuchay RA. Thapa BR. Mahmood UM. Mahmood S. Efeito da Variante Reguladora de Ação cis/t-1399 na Expressão da Atividade da Lactase em Crianças Indianas e sua Implicação na Triagem Genética Precoce de Hipolactasia do Tipo Adulto. Elsevier,2011.

37. KHABAROVA Y. et al. A variante -13914G> A, a montante do gene da lactase (LCT), está associada à persistência / não persistência da lactase. *Scand J clin lab Invest.* 2010.
38. Mattar R, MS Monteiro, Villares CA, Santos AF, Silva JM, Carrilho FJ. Frequência do polimorfismo LCT -13910C> T de nucleotídeo único associado à hipolactasia do tipo adulto / persistência de lactase em brasileiros de diferentes grupos étnicos. *Nutr J.* 2009.

EPIGENÉTICA E INOVAÇÕES EM SAÚDE

Renato Ferreira Rodrigues

Pós-graduado em Docência do ensino superior pela FABEC
Pós-graduando em Medicina Genômica Biotecnologia e Inovações em Saúde do Instituto Nacional de Cursos.
Graduado em Biomedicina pela Faculdade Padrão
renato_brutal@hotmail

Dra. Mônica de Oliveira Santos

Pós-Doutorado em Ciências da Saúde com concentração em Biologia da Relação
Microrganismo-Hospedeiro e a Saúde Humana.
Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade Federal de Brasília.
Mestrado em Bioquímica e Biologia Molecular pela Universidade Federal de Goiás.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG.
mosbio21@gmail.com

Dr. Benedito R. Da Silva Neto

Pós-doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Doutorado em
Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás. Mestrado em Biologia Celular e
Molecular. Tem experiência na área de Microbiologia Genômica, Engenharia Genética e Quimiobioinformática.
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG
dr.neto@ufg.br

A epigenética é o estudo dos mecanismos hereditários na expressão gênica, capazes de alterar os processos genéticos sem envolver alterações na sequência primária de DNA¹. O DNA contém informações que direcionam as funções das células, a modulação epigenética regula o processo de empacotamento do DNA, influenciando diretamente na padronização da expressão gênica². Podendo ocorrer durante a embriogênese, durante a fase adulta e durante vários processos patológicos, como o câncer¹.

O termo epigenética foi estabelecido em 1942 pelo biólogo C. H. Waddington, os mecanismos epigenéticos mais estudados consistem nas modificações pós-traducionais de histonas, geralmente reversíveis, estes se dividem em: metilação, acetilação, fosforilação e ubiquitinação^{1,3}. Cada tipo de modificação de histona pós-traducional é regulado por dois grupos de enzimas, as transferases, aquelas que adicionam a marca às histonas e as removedoras, aqueles que os removem das histonas^{2,4}.

As modificações nas proteínas histona atuam na regulação da transcrição gênica, uma vez que interferem no processo de condensação da cromatina que é estritamente relacionada a áreas de acesso ou não do DNA ao processo transcricional, podendo recrutar e/ou impossibilitar o acesso a proteínas efetoras não-histona⁵.

Sabe-se que, em organismos eucariotos, o DNA é compactado em cromatina, podendo ou não estar organizada em heterocromatina, com baixa atividade transcricional ou em eucromatina, ativa³. O nucleossomo é a unidade básica formadora da cromatina, sendo seu cerne composto por duas moléculas de histonas, contendo H2A, H2B, H3 e H4 em cada, estando envolvido por 147 pares de nucleotídeo de DNA⁶. Existem inúmeras modificações pós-traducionais envolvendo essas moléculas, sendo importantes mecanismos epigenéticos no controle da expressão gênica^{5,6}.

Os processos relacionados a epigenética são mecanismos complexos, e pequenas falhas no estabelecimento ou manutenção destes podem alterar a fisiologia normal da célula e desencadear o desenvolvimento de doenças^{2,3,6}.

Estudos apontam que os mecanismos epigenéticos são os parâmetros flexíveis do genoma capazes de serem alterados em face de diversos estímulos, como fatores internos e externos, que podem ou não ter efeitos semelhantes aos de mutações patogênicas, uma vez que inativam a expressão de vários genes em um tecido específico do organismo^{1,3}.

O conjunto das modificações epigenéticas, denominado epigenoma, é característico ao tipo celular do organismo, estes fornecem mecanismos à diversidade e diferenciação celular, por meio da regulação ao acesso da informação genética para o mecanismo celular^{2,6}. Falhas no estabelecimento ou manutenção da síntese gênica podem resultar na ativação ou inibição imprópria de vários genes e alterar a fisiologia celular normal, levando ao desenvolvimento de patologias^{3,5,7}.

Alterações no perfil epigenético e no desenvolvimento de doenças têm sido bem estudados em síndromes que envolvem genes que estão sobre a influência do *imprinting* genético⁵. O *imprinting* é um fenômeno regulado por processos epigenéticos, que ocasionam o silenciamento específico de apenas um alelo de acordo com a origem parental⁷.

Devido ao grande número de doenças causadas por alterações do perfil epigenético, incluindo síndromes e cânceres, incansáveis pesquisas têm sido desenvolvidas mundialmente na busca de drogas capazes de reverter esses defeitos genéticos¹. Alguns pesquisadores já foram capazes de descrever muitos agentes com potencial de interferir na ação de enzimas que alteram a metilação de DNA ou a modificação de histona³. Porém, pouco se conhece sobre os mecanismos que guiam ou regulam essas enzimas para sítios específicos do genoma, por isso essas drogas têm sido pesquisadas no intuito de reverter alterações globais nos genes^{5,7}.

O presente estudo tem como objetivo apresentar uma breve revisão bibliográfica a respeito dos principais achados referentes aos estudos em epigenética na área da saúde nos últimos anos.

Para o desenvolvimento desta pesquisa foi necessária uma explanação da literatura científica atual a respeito dos conceitos epigenéticos e principais achados na área da saúde nos últimos anos.

Para o embasamento teórico desta pesquisa foram selecionados artigos científicos nas plataformas de busca de Bases de Dados:

- *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO);
- *Pubmed*;
- Periódicos da Capes e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS);
- *Web of Science*;
- Google Acadêmico;

Para a busca dos artigos de interesse optou-se pela utilização de termos livres de acordo com o interesse pelo assunto do artigo, sem o uso de descritores pré-estabelecidos, porém foram utilizadas palavras-chave como:

- Epigenética
- *Epigenetic and health*
- *Advances in epigenetics*
- *Epigenetic and diseases*
- *Gene therapy*
- *Methylation of DNA*
- *Modifications of histones*

A pesquisa se limitou a artigos em inglês e português, publicados em revistas renomadas nos últimos anos.

Os resultados obtidos nesse trabalho serão apresentados a seguir.

Alterações no sistema epigenético podem afetar a transcrição do gene, como a crescente e desordenada expressão de genes oncológicos e / ou a supressão de genes supressores relacionados a tumores, a reparação do DNA permite o aumento da instabilidade genômica, enquanto a replicação de células permite o controle durante o ciclo celular e conseqüentemente, contribuem para o desenvolvimento de resistência às terapias convencionais a doença^{1,3}.

No que diz respeito a importância das alterações de metilação no desenvolvimento neoplásico, já foram identificadas 193 seqüências propícias a anomalias no perfil de metilação do DNA na leucemia linfóide crônica e 400 na leucemia linfóide aguda, além de 200 regiões potenciais para desenvolvimento de marcadores moleculares para diagnóstico do câncer de mama^{7,8,9,10}.

As alterações epigenéticas podem acontecer devido a mudanças nos genes envolvidos com a manutenção das marcações específicas no DNA². Um exemplo acontece na Síndrome ICF (Imunodeficiência, instabilidade da região centromérica e anomalias faciais) devido a mutação do gene DNMT3b, o que desencadeia uma hipometilação global no DNA⁷. Já mutações no gene ATRX resultam em alterações no perfil de metilação do DNA ribossômico e em regiões repetitivas específicas do cromossomo Y, causando a síndrome ATR-X (alfa-talassemia, retardo mental, ligado ao X) e mutações no gene Rsk-2 (enzima fosforilase de histona), associadas com a síndrome Coffin-Lowry^{7,11}.

A região 11p15 possui dois centros reguladores de *imprinting* (ICRs), sob sua influência há reguladores importantes no crescimento fetal⁷. Em condições genéticas normais, genes como IGF2, na ICR1, e CDKN1C, mapeado na ICR2, possuem uma expressão altamente controlada e compatível com a atividade de apenas um dos dois alelos. Quando ocorrem falhas nesses processos, como a alteração do perfil de metilação, resultam na expressão anormal do IGF2 a partir dos dois alelos ou a perda da expressão no alelo ativo do gene CDKN1C, regulador negativo da proliferação celular durante o período pré-natal, ocasionando a síndrome de Beckwith-Wiedemann, caracterizada por hiper crescimento⁷.

Além das síndromes com alterações epigenéticas clássicas, pesquisas apontam que essas modificações epigenéticas têm sido cada vez mais relacionadas com inúmeras doenças humanas, afetando diferentes tecidos corporais, como em doenças neurodegenerativas, autoimune, cardiovasculares, entre outras⁷. Disfunções cognitivas relacionadas a mudanças no perfil epigenético já foram descritas em doenças como de Alzheimer, autismo, esquizofrenia,

além de já serem descritas em outras desordens neurológicas como esclerose múltipla, epilepsia, Parkinson, depressão e outras¹².

No caso da esquizofrenia pode-se dizer que algumas variações numéricas no material genético já foram associadas com a doença, já foi possível traçar associações entre a perda de material genético nos cromossomos 1q21.1 e 15q13.3 e o diagnóstico de esquizofrenia, porém ainda há a necessidade de estudos mais específicos¹³.

Estudos já observaram uma diminuição significativa no nível de metilação na camada II do córtex entorrinal, principal região afetada pelo Alzheimer, estando relacionada à mudança de expressão em vários genes⁷. Enquanto na doença de Parkinson, observa-se na substância negra do cérebro uma diminuição de metilação do promotor do gene TNF- α , uma citocina chave no processo inflamatório envolvido na doença¹³.

Alterações no perfil epigenético também têm sido relacionadas com doenças autoimunes, como o processo de hipometilação encontrado em doenças como lúpus eritematoso, artrite reumatóide, escleroderma e doenças de pele inflamatórias, como psoríase^{7,14,15,16}.

Mecanismos epigenéticos também contribuem para o dimorfismo de gênero no lúpus⁷. Os genes imunes no desmetilato do cromossomo X normalmente silenciado em mulheres com a doença ativa, contribuem para a gravidade da exacerbação. Em contrapartida, homens com apenas um cromossomo X apresentam uma maior predisposição genética e / ou um maior grau de desmetilação do DNA para desenvolver lúpus com gravidade igual às mulheres¹⁷.

Na diabetes tipo I, observa-se que há uma diminuição na expressão do gene HDAC e consequentemente aumento da dimetilação em H3K4 nos linfócitos, o que acredita-se estar relacionado com a resposta imune alterada dos linfócitos destruindo as células β produtoras de insulina no pâncreas^{7,18}.

Pesquisadores acreditam que doenças cardiovasculares se intensificam quanto a alterações nas marcações epigenéticas causadas por influência de fatores de risco como má alimentação, tabagismo, poluição e estresse^{7,19}.

O epigenoma está susceptível à desregulação por fatores ambientais, seja durante a gestação, desenvolvimento neonatal, puberdade ou idade adulta⁵. Por meio de estudos em animais verificou-se que a exposição a fatores ambientais como radiação e outros agentes químicos e físicos, durante os períodos pré e pós-natal podem alterar a programação epigenética, e, por consequência, elevando o risco do desenvolvimento de doenças²⁰.

Estudos recentes realizados nos Estados Unidos sugeriram que a orientação homossexual está relacionada a epigenética, isto é, em componentes biológicos conhecidos como marcadores epigenéticos (epimarcas), que são transmitidos hereditariamente e são responsáveis por regular a sensibilidade à testosterona em fetos²¹.

Devido ao grande número de doenças causadas por alterações do perfil epigenético, incluindo o câncer, muitas pesquisas têm sido realizadas na busca de drogas capazes de reverter esses defeitos no processo epigenético³. Atualmente, já foram descritos muitos agentes capazes de interferir na ação de enzimas que alteram a metilação de DNA ou a modificação de histona⁵. Porém, ainda não se conhecem os mecanismos que guiam essas enzimas para sítios específicos do genoma, por isso essas drogas têm sido pesquisadas no intuito de reverter alterações globais no DNA⁷.

Além do entendimento do epigenoma normal celular, estudos demonstrando o perfil epigenético alterado podem ter implicações diretas na prática clínica hospitalar, e são usados como potenciais marcadores moleculares de detecção, progressão e predição de resposta aos tratamentos e terapias convencionais, sendo que já existem drogas capazes de reverter essas falhas epigenéticas⁷.

Apesar de toda a expectativa na terapia epigenética, existem ainda muitas dúvidas quanto à aplicabilidade efetiva desses tratamentos, e em muitos casos relacionadas com a ativação gênica inespecífica e a desregulação de elementos transponíveis em células normais, além do potencial mutagênico e carcinogênico⁵.

Por meio desta pesquisa foi possível perceber que os estudos na área de epigenética vem avançando ao longo dos anos, que cada vez mais aumenta a importância do genoma celular, conseqüentemente evidenciando o epigenoma. Porém ainda não são capazes de explicar com precisão a relação existente entre a epigenética e algumas doenças. O processo de regulação epigenética é essencial para o funcionamento celular correto e é reforçada pelo grande número de trabalhos descrevendo alterações no padrão normal em diversas doenças humanas. Logo se propõe a necessidade de novos e variados estudos e pesquisas práticas que possam explicar essa relação e conseqüentemente mais estudos na área de terapia gênica, que conseqüentemente serão usados na área clínica e de diagnóstico.

Referências

1. Afanador CH, Peña CMM. Epigenetics of Colorectal Cancer. Colômbia: Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología; 2018.
2. Bollati V, Baccarelli A. Environmental Epigenetics. *Heredity (Edinb)*. 2010, 105(1): 105–112.
3. Muller HR, Prado KB. Epigenetics: a new genetic field. Curitiba: Rubs, v.1, n.3, p.61-69, set./dez. 2008
4. Silva G, Duarte LFD. Epigênese e epigenética: as muitas vidas do vitalismo ocidental. Porto Alegre: Horizontes Antropológicos, ano 22, n. 46, p. 425-453, jul./dez. 2016.
5. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 2010. Jan; 31 (1): 27-36.
6. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell*. 2007 Feb 23;128(4):693-705.
7. Oliveira JC. Epigenetics and human diseases. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. Londrina, v. 33, n. 1, p. 21-34, jan./jun. 2012.
8. Ordway JM, *et al.*, Identification of novel high-frequency DNA methylation changes in breast cancer. San Francisco: PLoS ONE, v. 2, p. e1314, 2007.
9. Plass CH, *et al.*, Molecular profiling of chronic lymphocytic leukemia: genetics meets epigenetics to identify predisposing genes. *British journal of haematology*, Oxford, v. 139, p. 744-752, 2007.
10. Kuang SQ, *et al.*, Genome-wide identification of aberrantly methylated promoter associated CpG islands in acute lymphocytic leukemia. London: *Leukemia*, v. 22, p. 1529-1538, 2008.
11. Delaunoy JP, *et al.*, Identification of novel mutations in the RSK2 gene (RPS6KA3) in patients with CoffinLowry syndrome. *Clinical genetics*, Frederiksberg, v. 70, n. 2, p. 161-166, 2006.
12. Plazas-Mayorca MD, Vrana KE. Proteomic investigation of epigenetics in neuropsychiatric disorders: a missing link between genetics and behavior? Washington : *Journal of Proteome Research*, v. 10, n. 1, p. 58-65, 2010.
13. Freitas-Silva LR, Ortega FJG. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. *Physis Revista de Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, 24 [3]: 765-786, 2014.
14. Millington GW. Epigenetics and dermatological disease. *Pharmacogenomics*, London, v. 9, n. 12, p. 1835-1850, 2008.

15. Brooks WH. *et al.*, Epigenetics and autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, London, v. 34, n. 3, p. 207-219, 2010.
16. Trenkmann M. *et al.*, Epigenetics in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, Palo Alto, v. 39, p. 10–19, 2010.
17. Richardson B. Epigenetics and lupus. *Arthritis Res Ther.* 2012
18. Cooper ME, El-Osta A. Epigenetics: mechanisms and implications for diabetic complications. *Circulation Research*, Baltimore, v. 107, n. 12, p. 1403-1413, 2010.
19. ORDOVÁS, J. M.; SMITH, C. E. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, London, v. 7, n. 9, p. 510-519, 2010.
20. Costa EBO, Pacheco C. Epigenetics: gene expression regulation at transcriptional level and its implications. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul./dez. 2013.
21. Alves EF, Tsuneto LT. A orientação homossexual e as investigações acerca da existência de componentes biológicos e genéticos determinantes. *Scire Salutis*, Aquidabã, v.3, n.1, Out, Nov, Dez 2012, Jan, Fev, Mar 2013.