Por meio da compreensão de interações do conjunto de circuitos gênicos que atuam na célula, os cientistas têm como objetivo sintetizar novos circuitos. Esse conhecimento favorece a elucidação da engrenagem a ponto de poder atuar no controle de processos biológicos. Os pesquisadores esperam desenvolver novos circuitos gênicos sintéticos para várias doenças complexas como câncer, doenças metabólicas, neurológicas e psiquiátricas.

5 Doença de Gaucher e Biologia Sintética

O gene da Doença de Gaucher foi caracterizado na década de 80 e junto com a engenharia genética após uma década foi possível o primeiro ensaio de terapia gênica por meio de um gene recombinante. Atualmente, grupo de pesquisadores do Departamento de Genética e Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP, juntamente com o MIT e com apoio da FAPESP e Agilent estão desenvolvendo uma nova terapia por meio de um DNA sintético (Figura 4) modulado para uma terapia capaz de reverter os efeitos danosos da doença de Gaucher. A abordagem utilizada envolve vetores lentivirais, muitos dos quais são desenvolvidos pelo Prof. Stanton Gerson, também colaborador desse projeto.

Colaboradores:

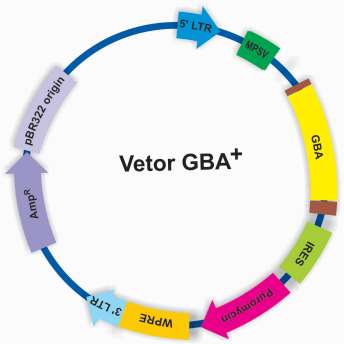

Figura 5- DNA lentiviral portador do gene sintético que codifica GBA.

Autores:

Professores da Escola Básica:
Claudio Paris e Luciana M. Bimbati

Escolas:
Liceu Albert Sabin – Ribeirão Preto – SP
Centro Ed. Miguel Nayme – São Simão – SP
Desenhos:
Sandra Navarro Bresciani

Revisão:

Profª Drª Aparecida Maria Fontes
Profa Dra Daniela P. Cunha Tirapelli
Prof. Dr. Carlos Gilberto Carlotti Júnior

Apoio:

Biologia Sintética e Doenças Genéticas

1 Introdução

A aprovação do Projeto FAPESP-MIT possibilitou o contato com a Profa Natalie Kudell do MIT, que desenvolve vários materiais sobre biologia sintética com professores da escola básica nos Estados Unidos através da BioBuilder Foundation http://biobuilder.org/
Nessa caminhada pouco conhecida, a opção pelo tema em estudo, como é o propósito do formato Folhetim é apresentar a Biologia sintética e Doenças Genéticas. Muitos cientistas afirmam que o estudo da a Biologia Sintética colabora para se obter conhecimentos novos em processos básicos da biologia, como controle da expressão gênica, bem como, oferecer novos tipos de terapia para diversas doenças genéticas, como por exemplo, a doença de Gaucher.

2. Doença de Gaucher

É uma doença metabólica hereditária que afeta os lisossomos pela falta de uma enzima. Em pessoas sem a doença, a enzima "quebra" um tipo de gordura dentro da célula. Pessoas com essa doença, pela falta dessa enzima, acumulam essa gordura nos lisossomos do interior dos macrófagos. Tais células do sangue são responsáveis pela fagocitose no combate a microorganismos e células

tumorais. Devido esse acúmulo, os macrófagos são impedidos de realizar suas funções, ficam pesados, "gordos" e se acumulam, aumentando o tamanho de órgãos como fígado, baço, pulmão e medula óssea. Em alguns casos afeta o sistema nervoso central.

3. Doenças Mendelianas

Estudos apontam que atualmente há mais de 7 mil tipos de doenças metabólicas mendelianas, que podem apresentar um padrão de herança dominante ou recessivo e também mitocondrial. A Doença de Gaucher é autossômica recessiva. Assim, se o pai e a mãe forem portadores do gene mutado (heterozigoto) há 25% de probabilidade de ter um filho com essa doença metabólica hereditária.

4. Biologia Sintética

A Biologia Sintética é uma convergência de saberes, seu conhecimento se fundamenta na interação de biologia, engenharia, computação, bioquímica etc. Cientistas que desenvolvem pesquisa utilizando a biologia sintética percebem o potencial de suas aplicações para compreensão da complexidade das doenças genéticas, como a Doença de Gaucher, por desvendar as redes moleculares regulatórias e suas interações.

Na fase inicial, os cientistas sintetizaram genes completos como demonstrado pelo grupo do Prof. Steven Benner na década de 80 com a síntese completa de um gene de 300 bp (Figura 1) (K.P. Nambiar *et al* Science 223, 1299; 1984).

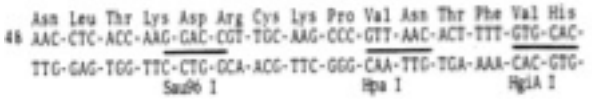

Figura 1 - Fragmento do gene sintético que codifica a enzima Ribonuclease S (retirado de Nambiar *et al* 1984).

Após 26 anos, o grupo do Prof. J.C. Venter mostrou que é possível a síntese de um genoma completo de 1.08 milhões de pares de base (Figura 2) (D.G. Gibson *et al* Science 329, 52; 2010).

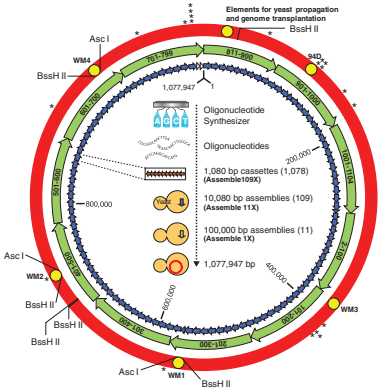

Figura 2 – Esquema utilizado para construção do genoma de *Mycoplasma* (retirado e modificado de Gibson *et al* 2010).

Dois anos mais tarde, o grupo do Prof. Markus Covert criou o modelo computacional de uma bactéria constituído por 28 modulos que descrevem as diferentes funções celulares (Figura 3) (J.R. Karr *et al* Cell 150:389-401, 2012 e M.W. Covert Scient. Amer. Brasil 12:40-47, 2012).

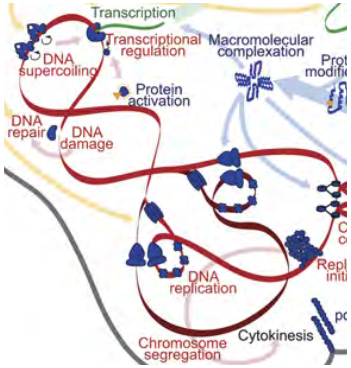

Figura 3- Exemplo de um dos módulos (DNA) que se interage com diferentes funções celulares (retirado e modificado de A. Gelfand Biomed. Comput. Rev. 8-13, 2013).

No mesmo ano, o grupo do Prof. Ron Weiss desenvolveu 4 módulos sintéticos que se interagiram e permitiram a célula-tronco multiplicar-se e diferenciar–se em uma população β produtora de insulina de maneira controlada (Figura 4) (M. Miller *et al* PloS Comput Biol 8:e1002579).

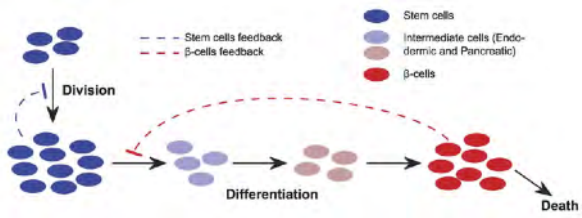

Figura 4 – Processo de proliferação e diferenciação da célula-tronco controlado por dois mecanismos de *feedback* (retirado e modificado de Miller et al 2012).