

O FUTURO DA MEDICINA



Mais de **100.000**
famílias com doenças
genéticas

CENTRO DE PESQUISAS DO GENOMA HUMANO e CÉLULAS-TRONCO
Instituto de Biociências, Universidade de S.Paulo
Novembro de 2022

AS REVOLUÇÕES DOS ÚLTIMOS 26 ANOS

1996- A clonagem da ovelha Dolly

1990-2003 O projeto genoma-humano

2005- Células-tronco reprogramadas pluripotentes

2012- CRISPR-Cas9 e Edição de genes

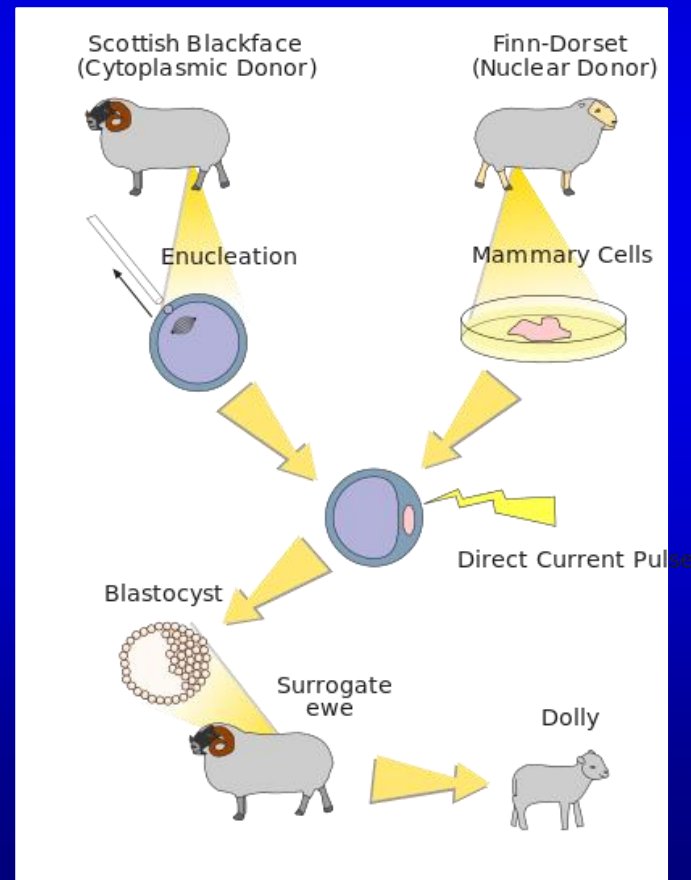
COMO ESSAS DESCOBERTAS VÃO REVOLUCIONAR A MEDICINA

1. Medicina de precisão (personalizada)
2. Identificação de genes e mecanismos “protetores”
3. Terapia gênica e edição de genes
4. Xenotransplantes
5. Medicina regenerativa: Bioengenharia de tecidos

A CLONAGEM DA OVELHA DOLLY

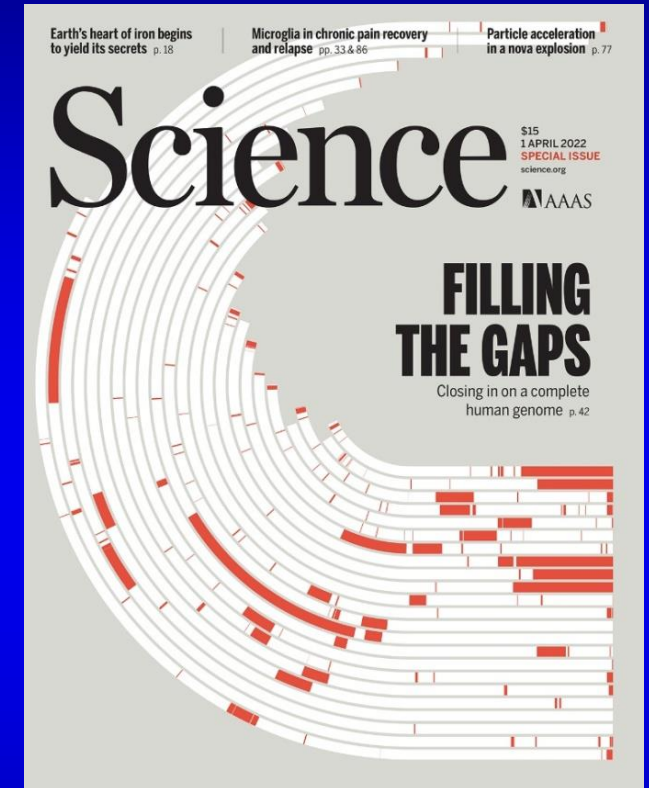
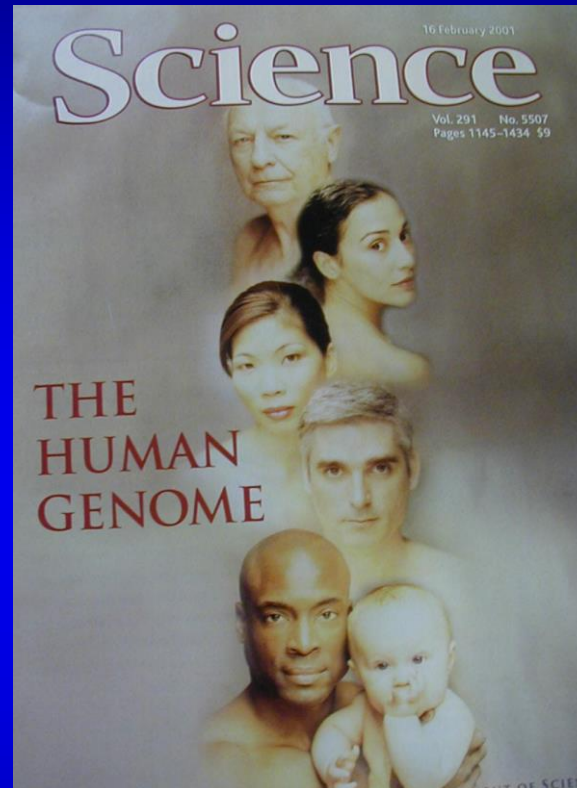
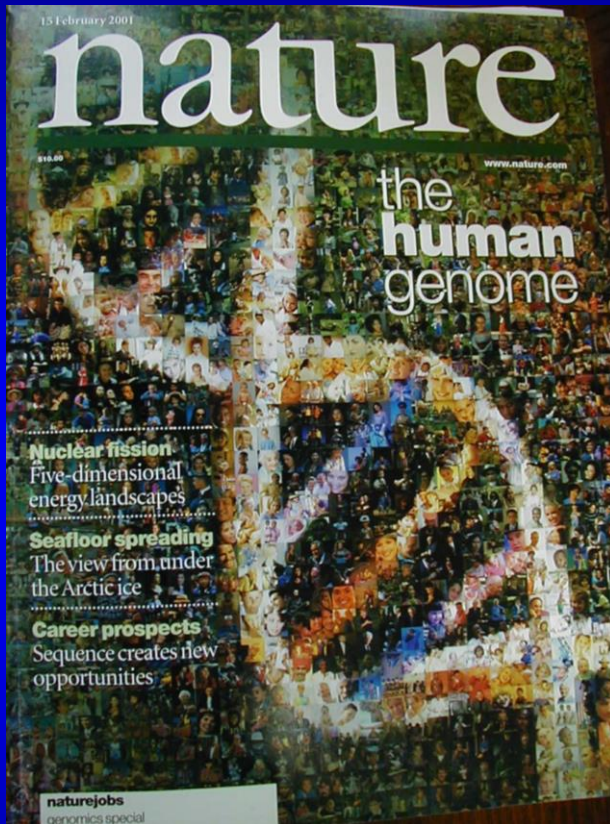
revolucionou

AS PESQUISAS COM CÉLULAS-TRONCO



PROJETO GENOMA HUMANO

Iniciado em 1990



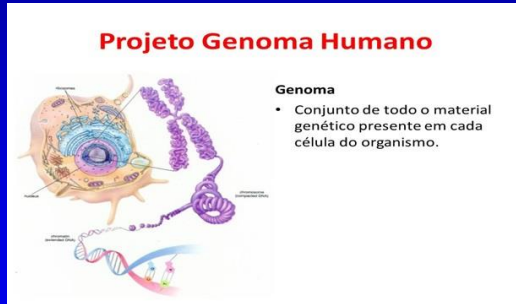
MAPEAR E SEQUENCIAR TODOS OS GENES HUMANOS

PROJETO GENOMA HUMANO

13 anos



Custo: 3 bilhões de dólares



SEQUENCIAMENTO DE ÚLTIMA
GERAÇÃO

Algumas horas



Custo: ~ 800 dólares

Paineis: 20.000 genes simultaneamente

O PROJETO GENOMA HUMANO

Não existe raça superior

Somos todos iguais ou igualmente diferentes

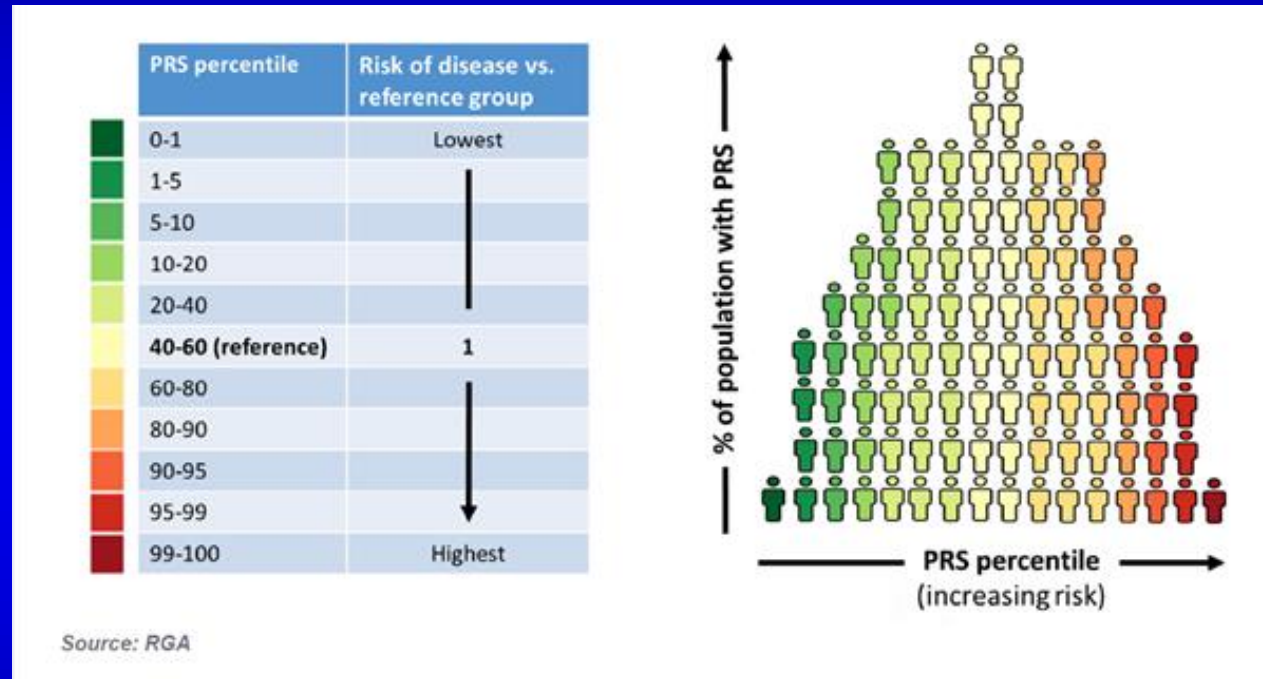
Diferenças étnicas podem ser muito importantes na
resposta a drogas



MEDICINA P4

PREDITIVA

“Riscos poligênicos: risco futuro de doenças



Risco aumentado para diabetes ? Cardiopatia?
Hipertensão? Câncer?

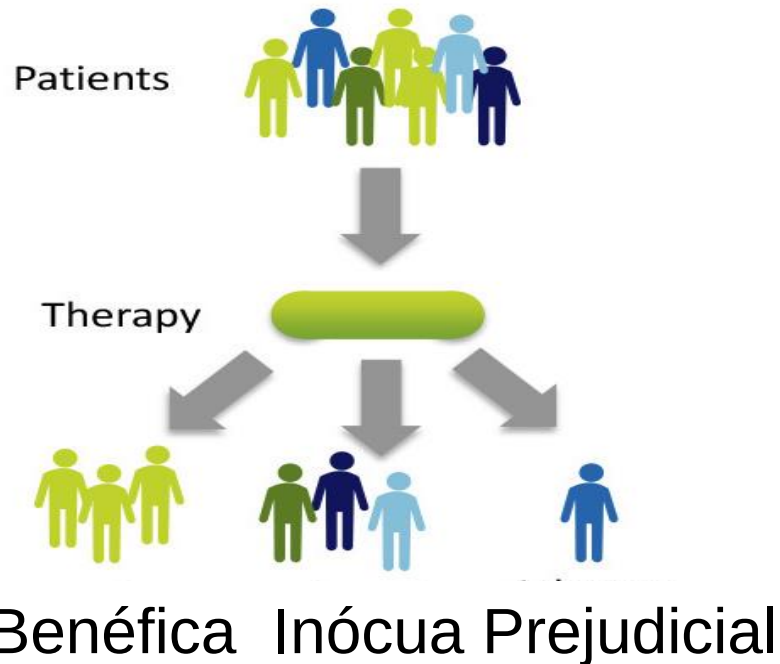
PREVENTIVA



MEDICINA PERSONALIZADA (MEDICINA DE PRECISÃO)

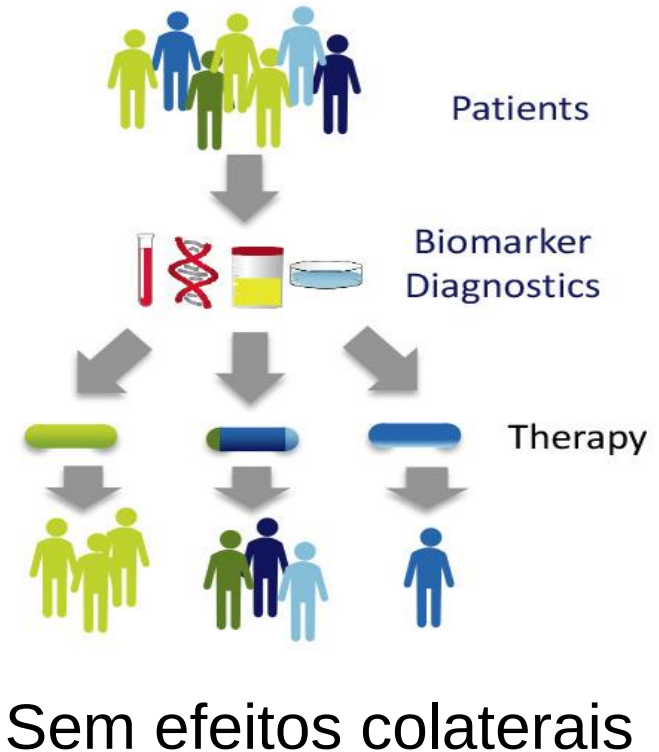
Medicina não personalizada

Tamanho único



Medicina personalizada

Feita sob medida



PARTICIPATIVA



COMO O ESTUDO DO GENOMA VAI CONTRIBUIR PARA FUTUROS TRATAMENTOS

TERAPIA GÊNICA

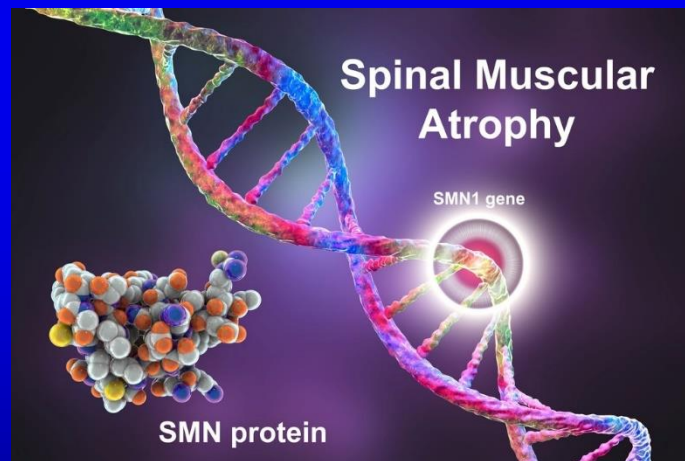
e

EDIÇÃO DE GENES

Doenças Genéticas

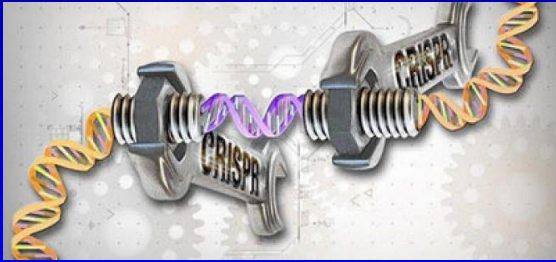
O que já é possível?

Inserir uma cópia normal do gene defeituoso
Exemplo: amiotrofia espinhal (AME)



Novas tecnologias de engenharia genética

CRISPR-cas9



Francisco Mojica



Jennifer Doudna



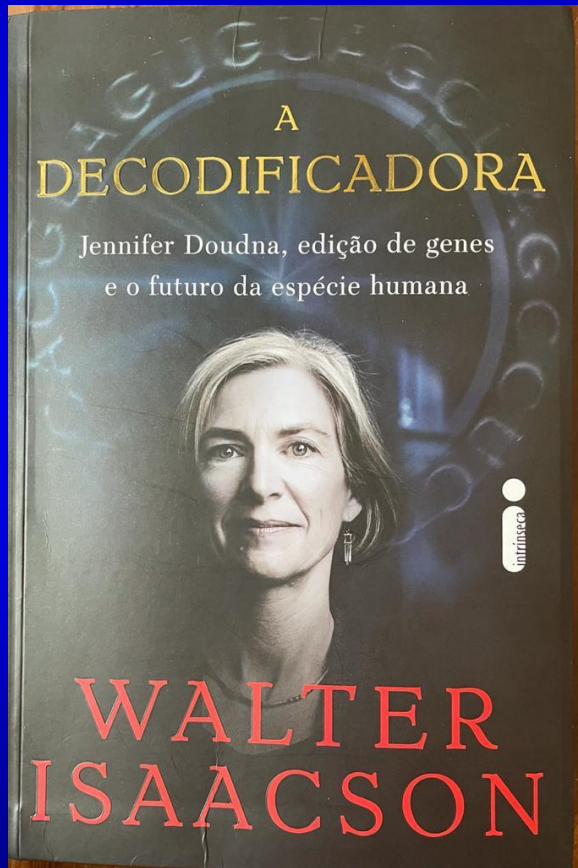
Emmanuelle
Charpentier

Permitem **alterar** genes

Corrigir mutações

Importantíssimo para doenças genéticas

A edição dos genes permitirá prevenir muitas doenças genéticas



Anemia falciforme

Cegueira: Amaurose congênita de Leber

Algumas formas de câncer

E características normais ?

Como aumentar a longevidade com saúde? Genética ou ambiente?



Como ser um centenário saudável?

Até 2040 o número de centenários vai aumentar **746%**

Características humanas

Interação
Genes/ ambiente

←
Só
Ambiente

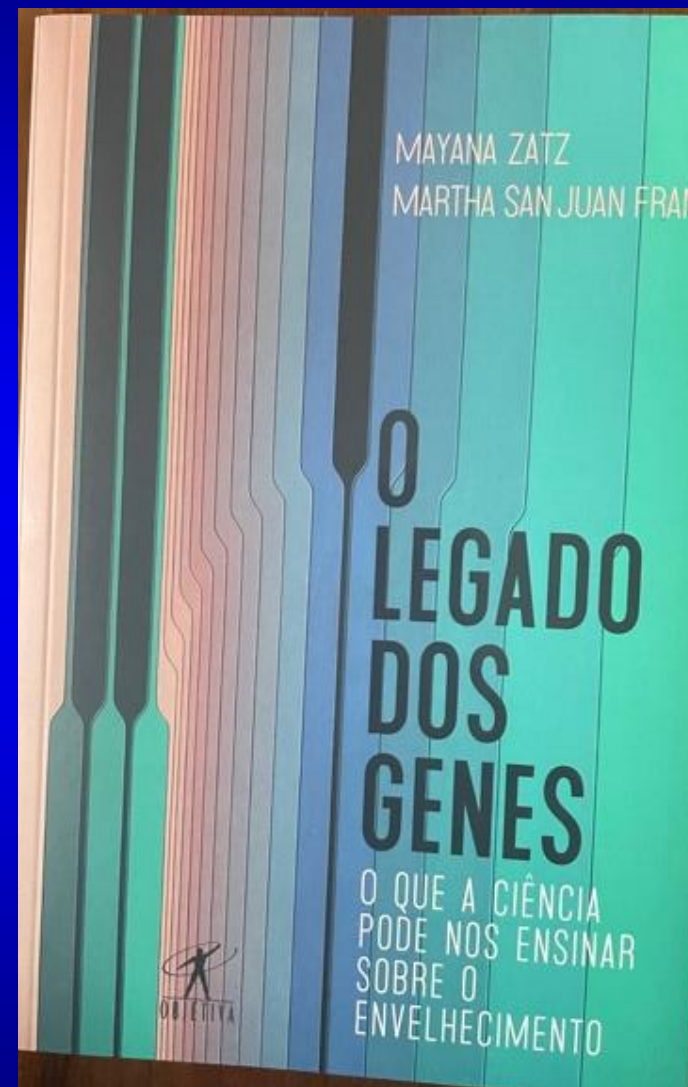
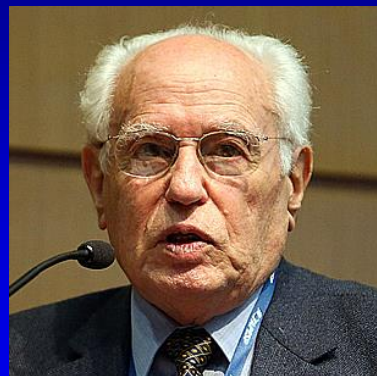
Envelhecimento saudável ?

→
Só
Genética

↓
80% Ambiente
20% Genética

Quanto mais idoso maior o peso da genética

Nosso projeto 80+..... 90+



O projeto 80 mais

Sequenciamos os genomas de brasileiros saudáveis com mais de 60 anos . Qual é o seu segredo?



104

Eugenia



Erminia



102

Cleonice Berardinelli

Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from Brazil

Nature communication, 2022

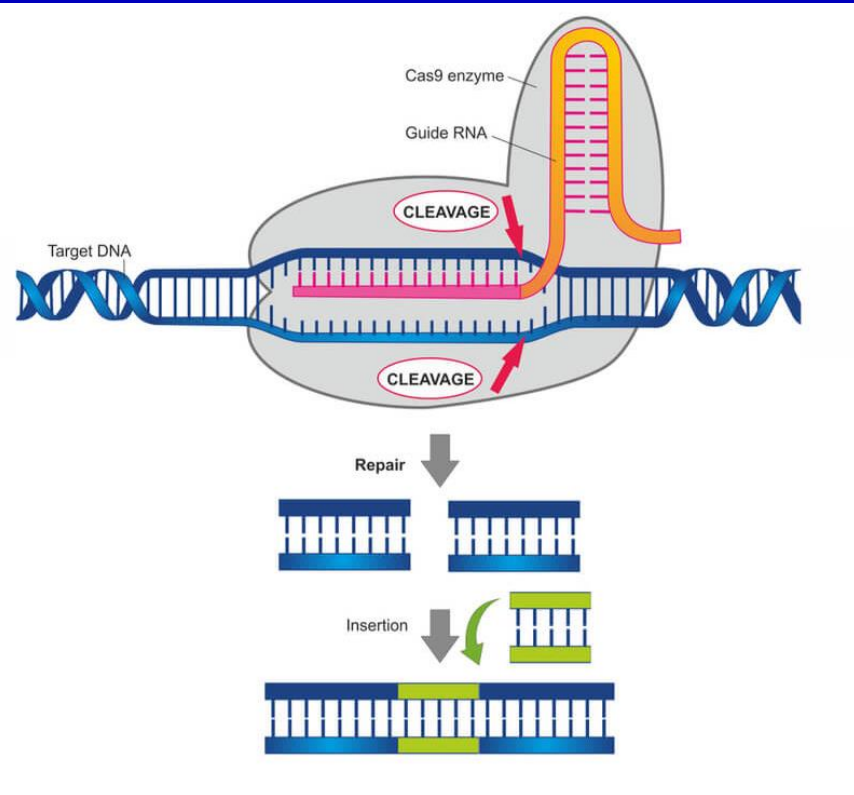
Identificação de genes/mecanismos protetores

Centenários

Portadores assintomáticos de mutações patogênicas.

O que protege algumas pessoas do envelhecimento e dos efeitos deletérios de uma mutação patogênica?

Tecnologia CRISPR-Cas9



Corrigir/editar um gene defeituoso ou responsável pelo envelhecimento rápido

Transformar genes comuns em genes protetores

Aumentar a expressão das variantes genéticas protetoras

Questões éticas

Custo atual das tecnologias

Zolgensma para AME: 2.1 milhões de dólares

Edição gênica: **Anemia falciforme: 1 milhão de dólares**

Projeto Genoma Humano

3 bilhões de dólares



Menos de mil dólares

TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS E EDIÇÃO GÊNICA

Cada 30 segundos um paciente morre
na fila de transplante de órgãos

Xenotransplantes e reconstrução de órgãos



Silvano Raia



Luiz Caires



Ernesto Goulart



Maria Rita
Passos-Bueno



Luciano Brito



Jorge Kalil



Kayque Silva

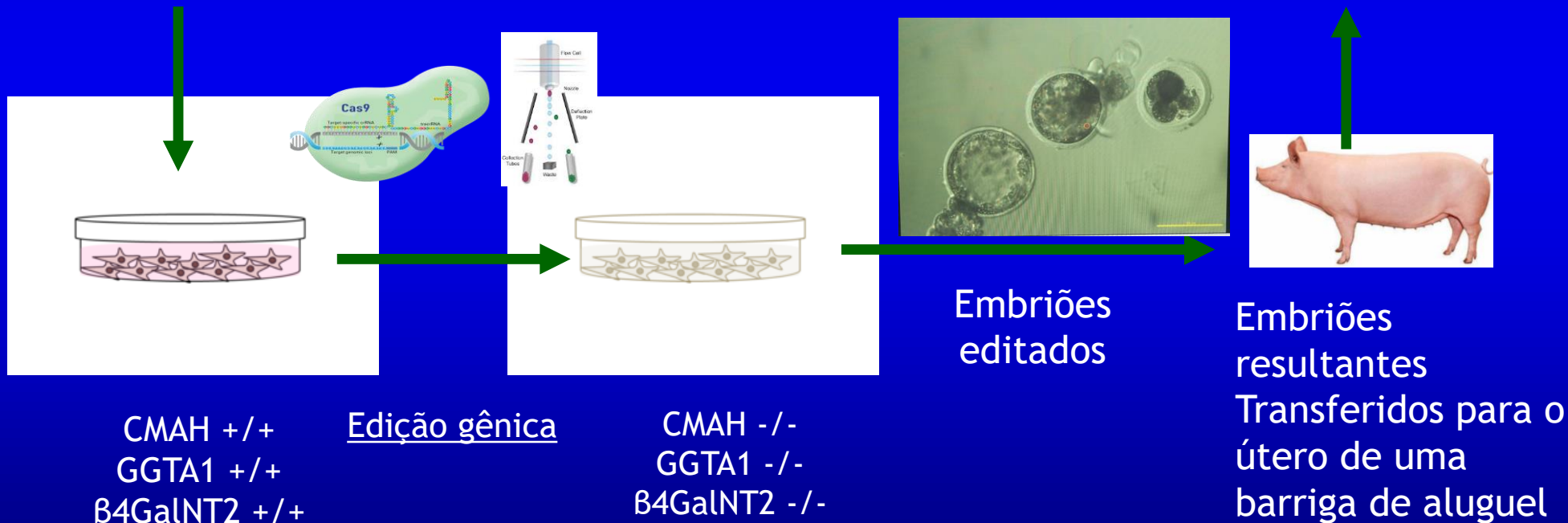
Parceria Genoma-EMS-IPT-FAPESP



Porcos normais



Animais
triplo
knockout



21 de outubro de 2021
**Primeira tentativa bem sucedida de xenotransplante
extra-corpóreo nos Estados Unidos**



20 de Janeiro de 2022
**Double pig kidney transplant successfully performed in brain-dead
patient**

Janeiro , 2022

Primeiro transplante cardíaco de suíno para humano



O paciente sobreviveu **60 dias**, enquanto o primeiro paciente transplantado no mundo em 1967 **sobreviveu só 18 dias**.

CÉLULAS-TRONCO REPROGRAMADAS NA BIOENGENHARIA DE ÓRGÃOS

2005-2007 : Surgiram as células *IPS*

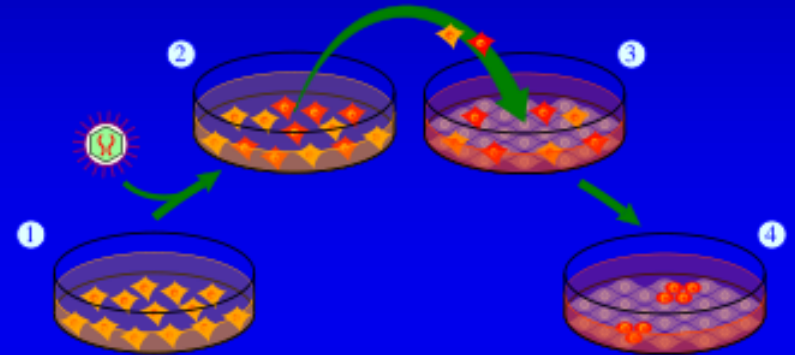
Uma nova forma de reprogramar células adultas



Shinya Yamanaka



Fibroblastos



Ativando 4 fatores



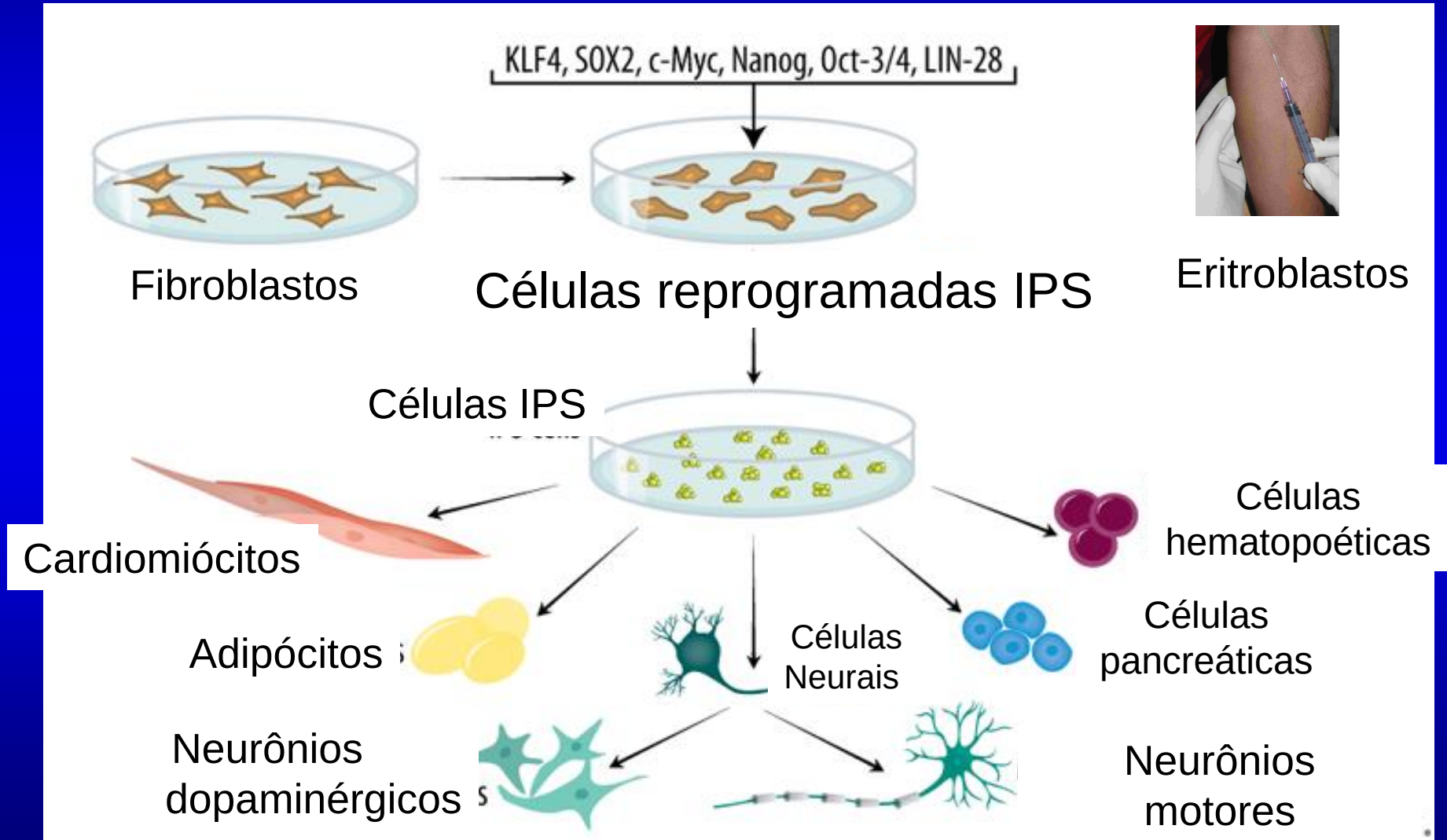
Fatores de Yamanaka

Células *IPS*

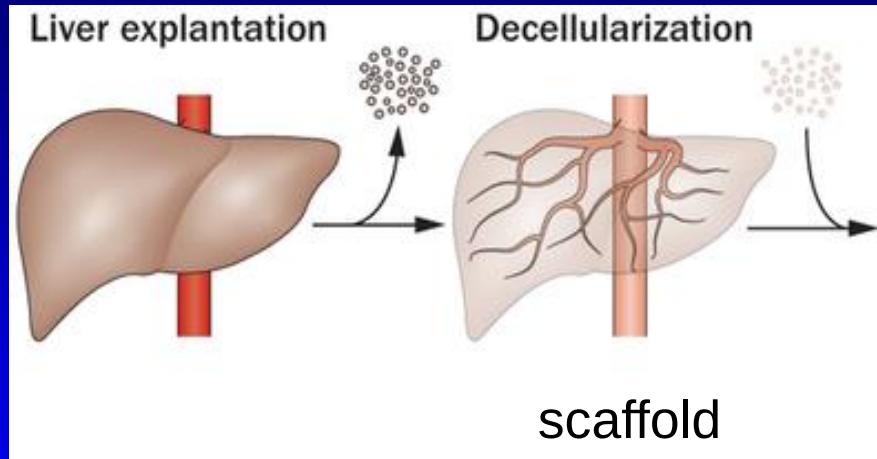
Induced pluripotent stem cells

Com potencial para se diferenciar em todos os tecidos

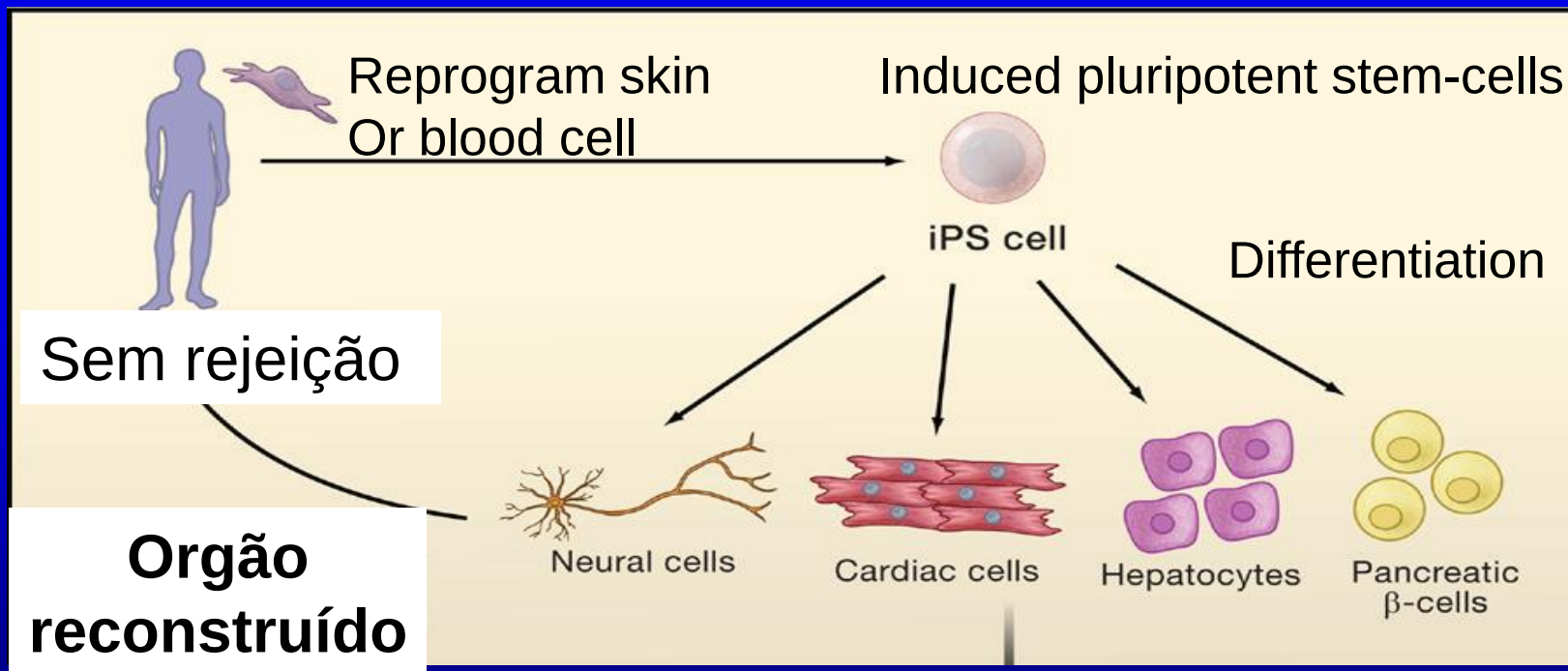
CÉLULAS-TRONCO REPROGRAMADAS (IPS)



Bioengenharia de órgãos

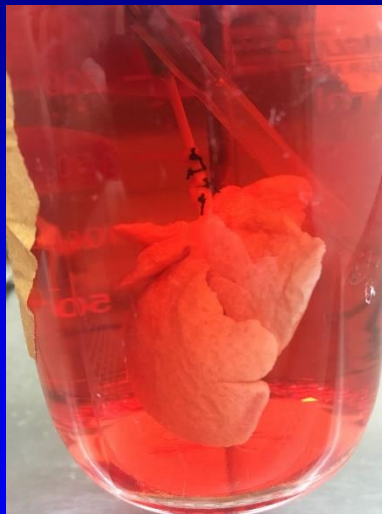
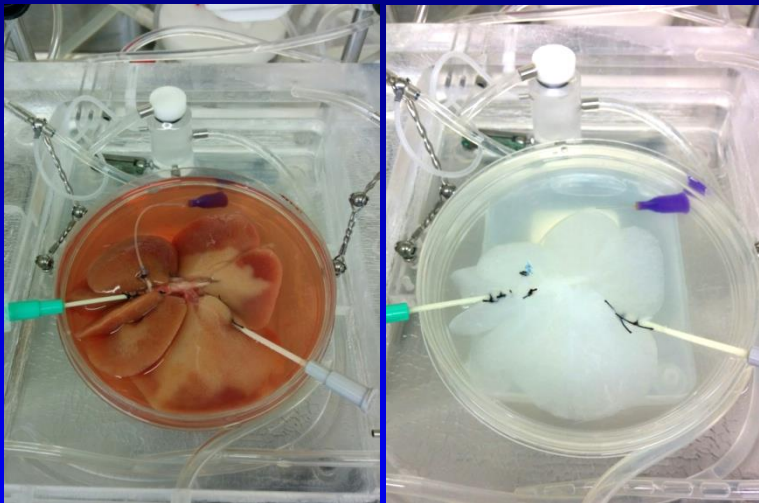


Recelularização com
Células hepáticas humanas
derivadas de IPS

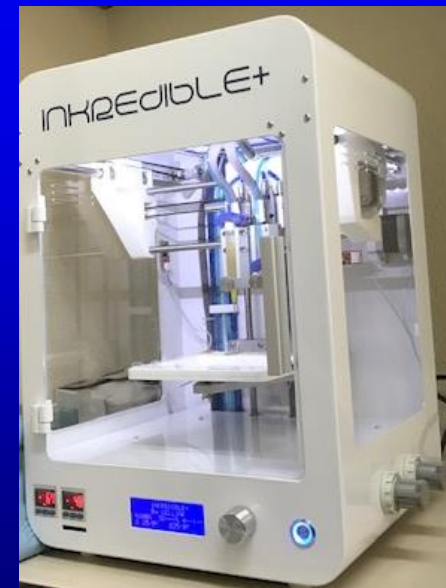


Decelularização:fígado de rato

Recelularização:
Células IPS humanas



Arcabouço
Impressora 3D



**Como a genética influencia a
variabilidade clínica em pessoas
infectadas pelo SARS-Cov-2?**



USP
Universidade de São Paulo
Instituto de Biociências

Centro de
Pesquisa sobre o
Genoma Humano
e Células-Tronco
CEGH-CEL

HUG-CELL
Human Genome
and Stem Cell Research Center

Rua do Matão, 106



Vivian
Romanholi

Michel
Naslavsky

Mateus
Vidigal

Larissa
Matos

M Rita
Passos
Bueno

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

?

Casais discordantes ?????

Casais ou pessoas discordantes vivendo na mesma casa expostos ao mesmo vírus

Sintomático
IgG +

Resistente
IgG -
negativo



Quais são as variantes genéticas responsáveis pela resistência? Qual é o mecanismo imunológico que confere “proteção”?



Erick Castelli

**MHC Variants Associated With
symptomatic *Versus* Asymptomatic
SARS-CoV-2 Infection in Highly Exposed
Individuals .**

**Castelli et al., Frontiers in immunology,
September 2021**



Mateus Vidigal

Variantes em dois genes (MICA e MICB) foram diferentes em pessoas sintomáticas comparados com cônjuge assintomático.

Moléculas codificadas por esses genes modulam a atividade das células NK (natural killers) contribuindo para a susceptibilidade ou resistência contra COVID-19

Nonagenários e centenários: 100 indivíduos

- 80 nonagenários : 2 ➡ 99 anos
- 20 centenários:
-



The 90 plus: longevity and COVID-19 survival

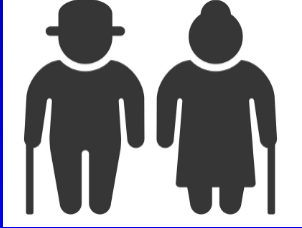
Mayana Zatz, Monize VR Silva, Mateus V de Castro, Michel S Naslavsky. Molecular psychiatry., 2022

3 super Centenários: 110 a 114 anos

Idoso de 110 anos se recupera da Covid-19 sem ter ido a UTI



MHC region variants and COVID-19 in 87 Brazilian resilient super-agers as compared to 55 young severe cases collected before vaccination



87 nonagenários e
Centenários recuperados
ou assintomáticos

*Variante MUC22 é duas vezes
mais frequente nos idosos*

*MUC22 teria uma função protetora
contra forma severa de Covid-19
controlando a produção de muco e
inflamação*

55 Pacientes jovens
com forma severa e/ou
letais



Castelli et al., Frontiers in Immunology, 2022
Castro MV et al., Immunity and Ageing, 2022

Men are the main COVID-19 transmitters: behavior or biology?

MVR Silva, et al., 2022, Discover Mental Health 2 (1), 2022

Homens transmitem
significativamente mais



943 homens



660 mulheres

A carga viral é 10 vezes maior na saliva dos homens do que das mulheres

Kobayashi GSB et al., A novel RT-LAMP workflow for rapid salivary diagnostics of COVID-19 and effects of age, gender and time from symptom onset. *Diagnostics*, 2021

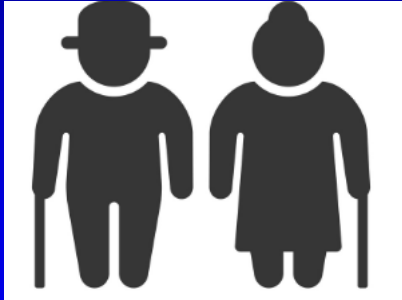


10 vezes maior nos homens



Sem diferença em amostras de swab nasofaríngeo

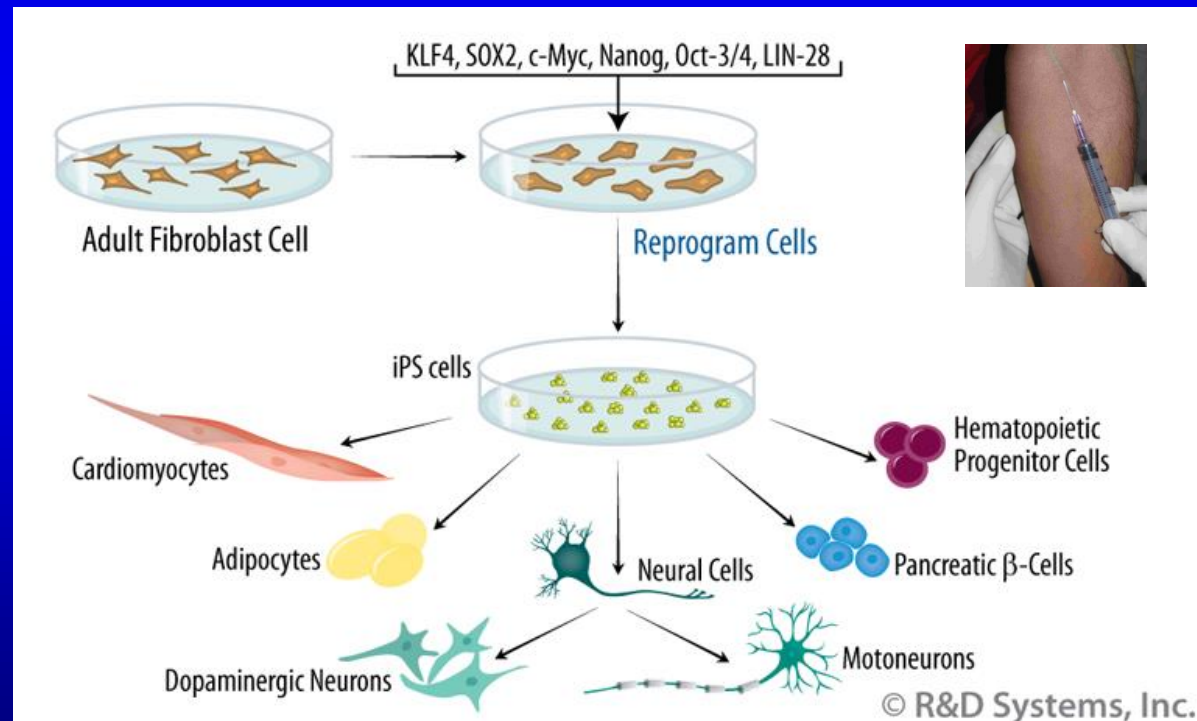
Próximos passos Estudos funcionais Células (IPS) neurônios, cardíacas, musculares, alveolares



**Idosos
assintomáticos
ou curados**



Casos severos



AGRADECIMENTOS

