



CODIGO DA PROVA: MC048-ICB0002



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS  
CONCURSO:

## FOLHA DE RESPOSTA

Importante: O código da prova só será colocado na entrega da prova ao fiscal. As provas serão escaneadas e enviadas aos membros da banca avaliadora sem o nome do candidato.

PERGUNTA: FOLHA ④

A farmacoterapia personalizada, também chamada de medicina de precisão é uma área da farmacoterapia que visa identificar as variações individuais de um grupo de indivíduos ou população, visando uma abordagem terapêutica personalizada para aquela diferença que pode ser genética ou epigenética, mas que pode abreviar o tempo de testes de um tratamento, pode facilitar a escolha de um tratamento para determinado paciente e melhorar desta forma o prognóstico de uma doença frente aquele tratamento mais adequado.

A farmacoterapia personalizada consiste de inicialmente o conhecimento dessas variações entre os indivíduos, como a identificação de polimorfismos, mutações, sequências nos tratamentos dessas variações nos indivíduos, através de técnicas como sequenciamento de nova geração (NBS) que podem identificar um grande número de genes ou até o genoma completo do paciente, mas técnicas mais simples de biologia molecular podem identificar mutações já conhecidas, como RT-PCR (reação de polimerase em cadeia, em tempo real) que pode identificar o gene alterado, responsável por determinada disfunção ou doença em um paciente.

No contexto das doenças metabólicas, a farma-



Comissão Organizadora do Concurso  
Gabinete da Direção  
ICB - UFRJ







## PERGUNTA 2 : folha ③

pacientes, representar um avanço no controle da doença, levando ao aumento de risco cardiovascular e pior prognóstico para muitos pacientes. Neste caso, igualmente, a farmacoterapia personalizada, baseada na identificação desta variação genética individualizada, fornecerá mais fôlego para outras drogas anti-diabéticas que envolvam o mecanismo de ação.

Atualmente os estudos envolvendo a farmacoterapia personalizada estão em alto desenvolvimento, já pode-se identificar <sup>mutações em</sup> genes responsáveis por modular ou ativar mecanismos envolvidos no controle da glicemia no diabetes, no controle do LDL na hipercolesterolemia e na obesidade.

Por exemplo, já existem fármacos como anti-corpos monoclonais anti-CD3 que protegem dos ataques imunes às células beta, adiando e protegendo da disfunção na produção de insulina. O teplizumabe pode ser uma boa escolha para pacientes com diabetes tipo 1 não instalada, adiando o início da insulino terapia.

A identificação de polimorfismos ou hiperprodução de enzima DPP-4 (dipeptil-peptidase 4) em pacientes obesos, levando à duplicação das incretinas GLP-1 e GIP (glucagon like peptide 1, respectivamente), causa aumento de apetite e resistência à insulina. Para esses pacientes, o uso de agonistas de GLP-1 não é muito mais indicado do que fármacos inibidores da DPP-4, já que seria necessária o aumento de dose deste último para atingir o alvo terapêutico. A medicina de precisão traria neste caso a rapidez no ajuste do tratamento e garantia de melhor prognóstico.

Diversos exemplos são possíveis quando se apontam as doenças metabólicas como alvos da farmacoterapia personalizada. No entanto, existem limitações de custo, acesso à população dos testes existentes e implementação em grande escala. Técnicas de edição gênica por exemplo, como a





CRISPR-Cas 9 podem ser revolucionárias quando falamos em polimorfismos na obesidade. Considerando que a obesidade é uma doença pandêmica, que afeta todas as partes da população, esta técnica, pode alterar uma sequência gênica que apresente mutação no gene da leptina, por exemplo, tornando o indivíduo obeso por falta ~~de~~ deste sinalizador de saciedade no SNC (sistema nervoso central). A edição genética com esta técnica não é possível hoje para este tipo de paciente obeso, mas já é feita em modelos experimentais com êxito. No entanto, a CRISPR-Cas 9 já apresentou bons resultados em testes em fumos com mutações específicas em humanos.

- Outro exemplo de farmacoterapia personalizada, são as nanopartículas de entrega de fármacos em sítios específicos. Esta técnica consiste de encapsulamentos de fármacos em cápsulas de tamanhos específicos que penetram em células de determinadas orgãos, garantindo a absorção e eficácia do tratamento. Esta abordagem vem sendo estudada para agonistas de GLP-1 como a semaglutida, mas com o uso de nanopartículas, este tipo de droga poderia ter mais penetração em tecido adiposo e cerebral, reduzindo efeitos adversos relacionados ao aumento da secreção de insulina como hipoglicemia em pacientes obesos e não diabéticos.

A farmacoterapia personalizada, de um modo geral, vem sendo cada vez mais estudada e implementada na prática clínica e experimental no entanto, ainda enfrenta-se desafios éticos, condúctivos e de acesso a população.



### PERGUNTA 3: folha (5)

O diabetes tipo 1 é uma doença auto-imune, desafiadora e apesar de ter baixa prevalência na população, merece de atenção. O seu tratamento carece de inovação, visto que a insulinoterapia por ainda é a única opção de tratamento desde a sua descoberta no início do século passado.

O tratamento do diabetes tipo 1 (DM1) consiste do uso de insulinas exógenas para controle glicêmico. Como no DM1 o paciente sofre ataque do sistema imune às células beta pancreáticas, o pâncreas falha na produção de insulina. Esta falha é gradativa, mas leva à disfunção total da produção de insulina, levando o paciente à dependência do uso de insulinas exógenas.

Atualmente, existem insulinas com perfis farmacocinéticos diferentes, onde insulinas rápidas (como a Regular) e ultra-rápidas (como a Lispro, Asparto e Glulisina) são utilizadas para bolus prandial, controlando os picos glicêmicos após as refeições, ao passo que as insulinas de longa ação (como a Degludeca e Glargina) e a de ação intermediária (como a NPH) são utilizadas para manutenção dos níveis basais de insulina.

Apesar dos avanços na formulação das insulinas facilitando a adesão do paciente, visto que hoje já é possível fazer ajustes rápidos da glicemia, as insulinas ainda são administradas por via subcutânea, as mais modernas são caras e nem sempre acessíveis para a população. Além disso a insulinoterapia é um tratamento para a vida toda do paciente, levando o paciente a ter que estar sempre calculando ingestão calórica de carboidratos e estilo de vida, quantidade de exercício que pode levar à hipoglicemia, efeito adverso mais comum e muitas vezes fatal.

Avanços na terapia do DM1 ainda estão ~~em~~ em andamento, mas parecem bem promissores, já apresentando alguns resultados positivos.

As terapias com transplante de células beta provenientes de células troco pluripotentes in-





### Pergunta 3: folha (6)

duzidas já foram testadas em pacientes e apresentaram uma melhora na viabilidade das células beta e produção de insulina em pacientes que as receberam via intravenosa pela veia porta, diretamente no pâncreas. No entanto, este resultado parece não passar de 5 anos pós transplante e teve eficácia em 50-70% dos pacientes estudados. Esta técnica mostrou ótimo resultado, mas ainda não é uma realidade na prática clínica para a população.

O transplante de pâncreas parece ter um melhor resultado. Mas traz ainda a questão do tratamento com terapia pós transplante para evitar rejeição do sistema imune.

O tratamento com insulinas encapsuladas em nanopartículas pareceu promissoras para um futuro bem próximo. Nesta técnica, a insulina poderá ser administrada por via oral, visto que as nanopartículas são protegidas do meio ácido do estômago, podendo garantir a sua absorção pelo trato intestinal. Apesar do conforto para o paciente, esta técnica ainda agrega custos tecnológicos e torna o medicamento inacessível para a população, além de ajustes de doses ainda serem necessários em situações de bolus prandial.

Acredita-se que a terapia do DDA fará avanços nos próximos anos, com o avanço da medicina de precisão onde a identificação precoce da doença ainda na fase latente, poderá ser mais facilmente controlada com a terapia de células tronco pluripotentes, causando o reparo das células beta ainda funcionais. O uso de técnicas de nanotecnologia pode facilitar esse diagnóstico precoce, agilizando este processo.

Técnicas modernas como edição genética com a CRISPR-Cas9 são permitidas alterar a mutação do gene produtor de insulina TCF2, muito frequentemente relacionado à disfunção desta célula.

Outras abordagens atuais promissoras, são as terapias com anti-corpos monoclonais anti-TNF $\alpha$



### Pergunta 3: folha (7)

anti-IL-2, que apesar de não atuar nas células beta diretamente, podem atenuar o processo imune ~~em~~ em curso.

Avanços são necessários ainda na implementação dos tratamentos de ponta disponíveis, que são éticas, econômicas e políticas não exploradas para este fim. Esta doença é grave, fatal e demanda muita atenção no diagnóstico, tratamento e controle desde o início com o diagnóstico até o final da vida, evitando os desfechos trágicos como doenças cardiovasculares e amputações, entre outros //





## PERGUNTA 4: folha (8)

Os estudos pré-clínicos compõem uma etapa fundamental da pesquisa científica. Para a descoberta de uma molécula ativa até o final dos testes pré-clínicos são desenvolvidos estudos que seguem uma sequência que deve ser cuidadosamente elaborada visando os seguintes objetivos:

- ① Descoberta de novos alvos terapêuticos ou identificar alvos conhecidos. ~~com a determinação da sequência de aminoácidos.~~ Nesta fase, são testados compostos que podem ser sintéticos ou naturais. São identificados padrões moleculares, perfis cromatográficos, perfis de lipofobicidade, modelagem molecular podem ser úteis para identificar a estrutura mais adequada para fal receptor ou alvo. High-throughput screening pode ser útil.
- ② Ensaios sobre a farmacocinética e farmacodinâmica do composto estudado.

Nesta fase são objetivos analisar fatores como perfil lipídico, pKa, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Para isto, são utilizados modelos *in vitro* e *in vivo*. Nesta etapa tão importante, é fundamental a diversidade de técnicas e modelos experimentais. Os modelos *in vivo*, atualmente são considerados inovadores, já que é possível o uso de animais geneticamente modificados para exprimir (knock-in) ou não exprimir (knock-out) determinados genes que codificam proteínas envolvidas no estudo em questão. Os estudos *in vitro* são fundamentais, pois é possível extrapolar e testar drogas ou compostos em altas doses, visando testar a toxicidade antes de aplicar a droga em estudos experimentais.

- ③ Estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade são etapas importantes, que podem ser desenvolvidos tanto *in vitro* como *in vivo*, e atualmente podemos avaliar a toxicidade em níveis subclínicos, através de identificação de biomarcadores como micro-RNAs que





### Pergunta 4: folha (3)

estão relacionados com ações celulares antes mesmo de apresentarem sinais clínicos.

④ Testes do composto em diversos modelos experimentais: Para evitar vieses experimentais é necessário o uso de modelos diferentes, como por exemplo, se um composto é candidato a agonista do GPR-1, é importante testar este composto em animais saudáveis, mas também em modelos de obesidade, cuja o agonismo deste receptor irá apontar um efeito biológico, que seria a perda de peso. Além disso, em modelos animais, faça necessário testes de tolerância e eficácia, sendo necessário teste de doses diferentes e tempo de tratamento adicionais, agudo e crônico.

⑤ Os estudos *in vitro* podem ser bastante úteis além de técnicas como HTS (high throughput screening) onde é possível testar uma grande quantidade de alvos para aquele composto, além de testar a possibilidade de melhor modelagem molecular para um determinado alvo. Os desafios nos estudos *in vivo* são vários e estão presentes em todas as etapas da pesquisa. Por exemplo, na etapa de estudo de alvos, nem sempre se dispõe de técnicas avançadas como *LC-MS* anteriormente, e nesse caso, seria necessário fazer vários testes de cromatografia por HPLC por exemplo, para identificar os perfis cromatográficos dos compostos. Na etapa de experimentos *in vivo*, não há mais uso de muitos animais, que sejam de linhagens compatíveis com a doença alvo ou que possam receber o composto pelas vias parenterais ou enterais. Questões éticas são envolvidas e devem ser respeitadas. Importante identificar modelos animais que complementem a pesquisa e não induza vies. Por exemplo, não faz sentido testar estatinas em animais Ratos, pois é sabido que eles não desenvolvem





Pergunta 4: folha (10)

aterosclerose, nem depósitos de placas nas artérias. Outros métodos, em lambedões ou colthos são mais acurados.

De forma geral, os desafios acabam compreendendo falta de recursos para agilidade da pesquisa, pois a existência de técnicas de ponta e ensaios personalizados para diversas doenças já existem no Brasil e no mundo.

