

Nº 180039

O papel da integração de dados multi-ômicos no desenvolvimento de terapias gênicas

Guilherme da Costa Martins

*Palestra apresentada na Feira
Pulsar Expo IPT, São Paulo, 2025.
26 slides.*

A série “Comunicação Técnica” compreende trabalhos elaborados por técnicos do IPT, apresentados em eventos, publicados em revistas especializadas ou quando seu conteúdo apresentar relevância pública.

PROIBIDO REPRODUÇÃO

Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo
S/A - IPT
Av. Prof. Almeida Prado, 532 | Cidade Universitária ou
Caixa Postal 0141 | CEP 01064-970
São Paulo | SP | Brasil | CEP 05508-901
Tel 11 3767 4374/4000 | Fax 11 3767-4099

www.ipt.br



**PULSAR
EXPO IPT**



O Papel da Integração de Dados Multi-ômicos no Desenvolvimento de Terapias Gênicas

André Guilherme da Costa Martins

Pesquisador em bioinformática
Laboratório de Micromanufatura - LMI
Unidade de Bionanomanufatura

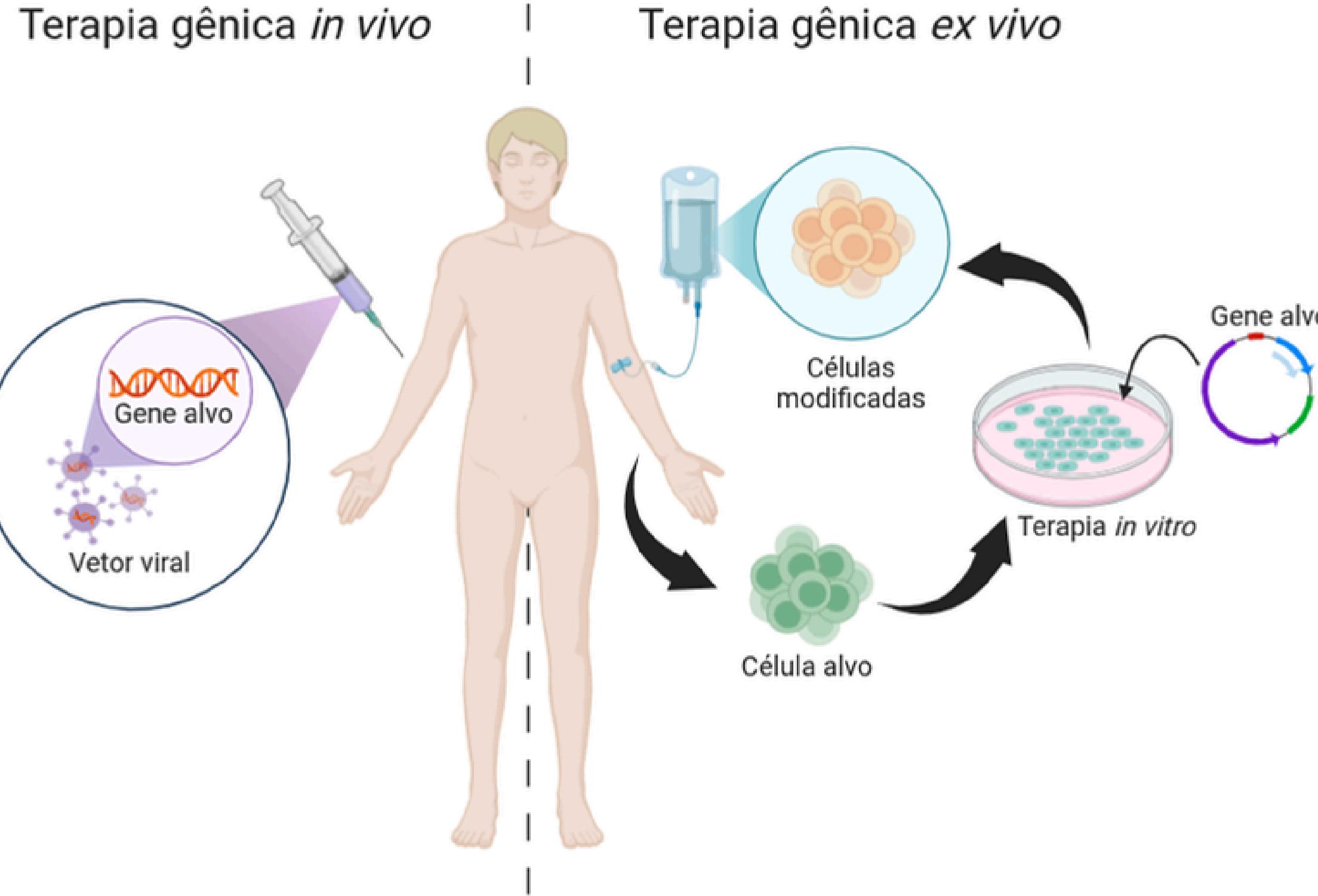
O que é terapia gênica?



A Anvisa classifica a terapia gênica dentro da **categoria de Produtos de Terapia Avançada (RDC 505/2021)**:

- Um produto biológico **cujo material ativo contém** ou consiste em **um ácido nucleico recombinante (DNA ou RNA)**.
- Este material genético é administrado em pessoas **com o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética**.

Tipos de terapia gênica: *in vivo* / *ex vivo*



Modificação permanente

- Edição gênica
- Inserção de novo gene
- Deleção gênica

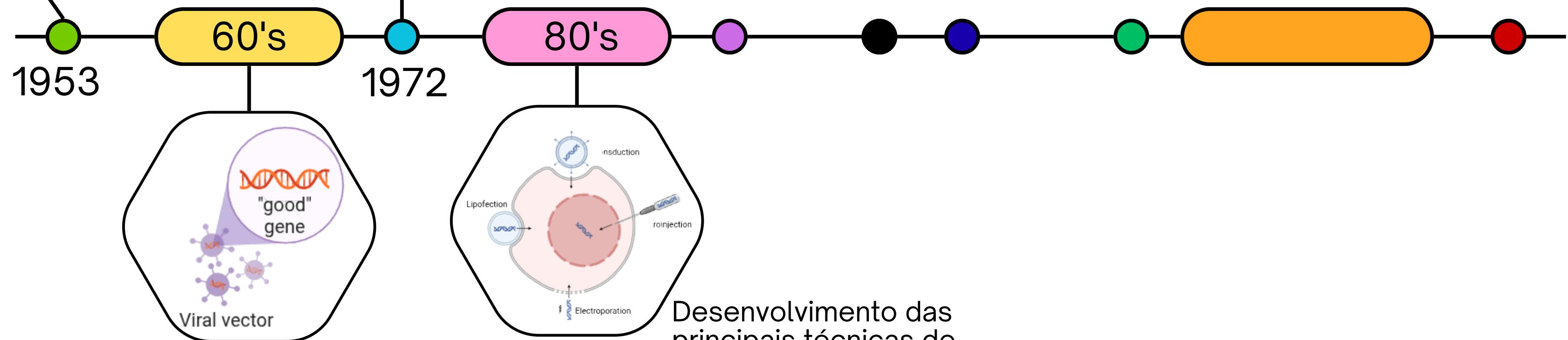
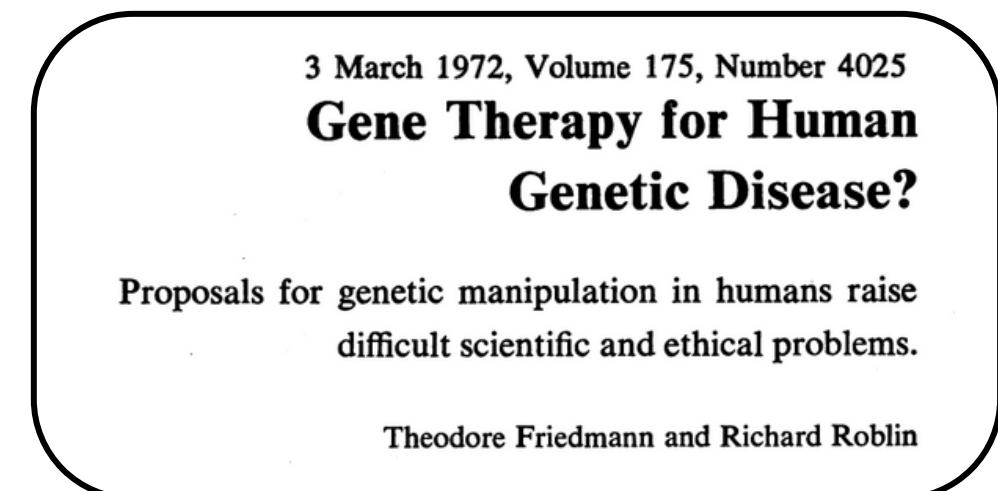
Modificação temporária

- Silenciamento por siRNA

Histórico da terapia gênica



Estrutura do DNA

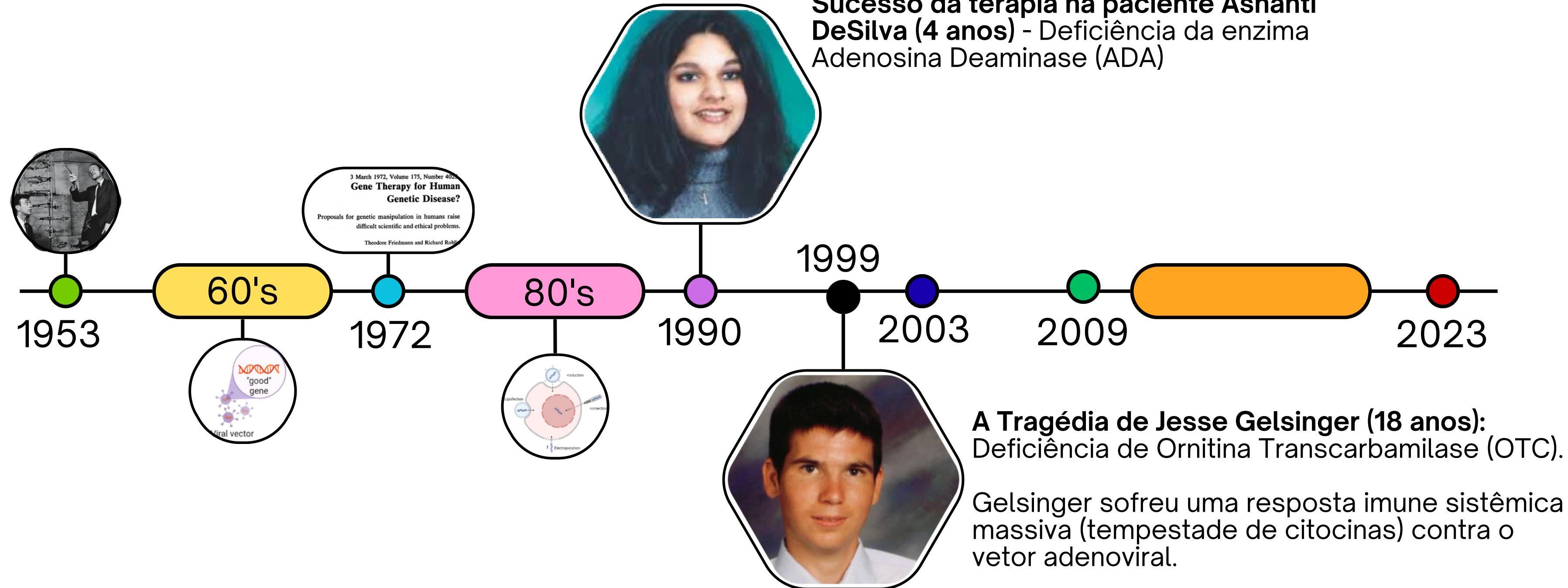


Vírus podem ser vetores para inserir um gene?

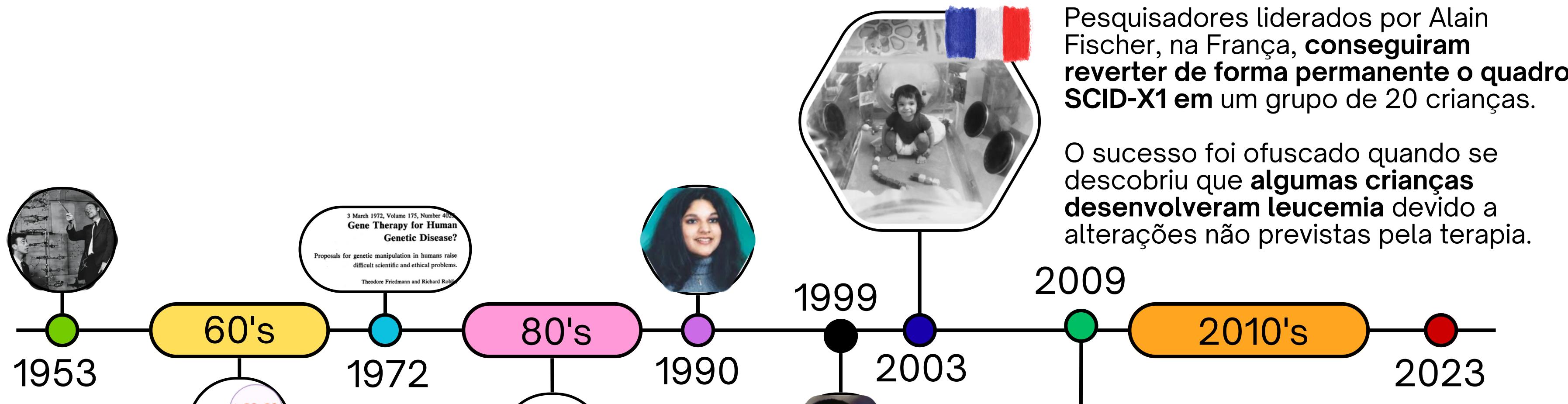
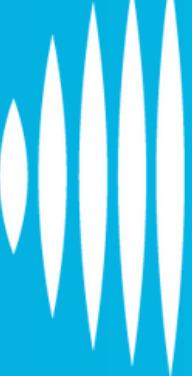
Podemos inserir uma versão “boa” de um gene defeituoso para curar uma doença humana?

Desenvolvimento das principais técnicas de transfecção em células animais.

Histórico da terapia gênica



Histórico da terapia gênica



Um marco na reabilitação da terapia *in vivo* ocorreu com ensaios para Amaurose Congênita de Leber (LCA), uma causa de cegueira hereditária.

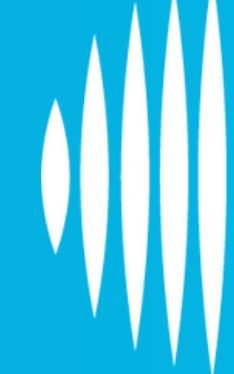
Pesquisadores injetaram **vetores virais carregando o gene RPE65 funcional** diretamente nos olhos dos pacientes, e muitos recuperaram a visão funcional.

Pesquisadores liderados por Alain Fischer, na França, conseguiram **reverter de forma permanente o quadro SCID-X1 em um grupo de 20 crianças**.

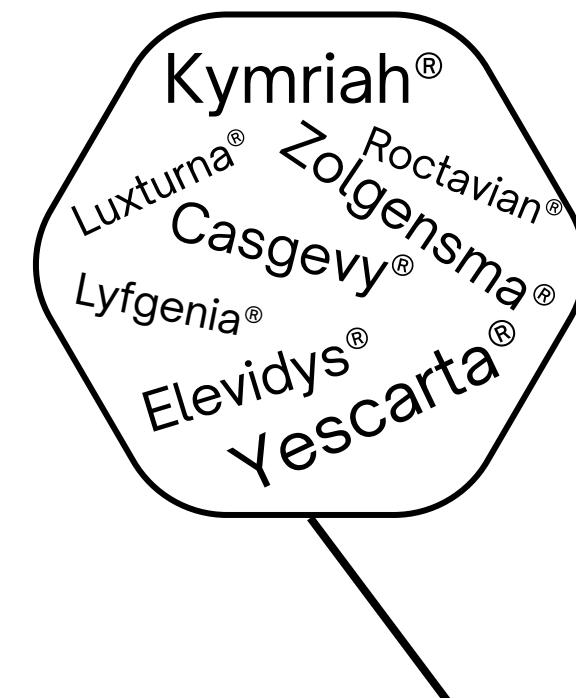
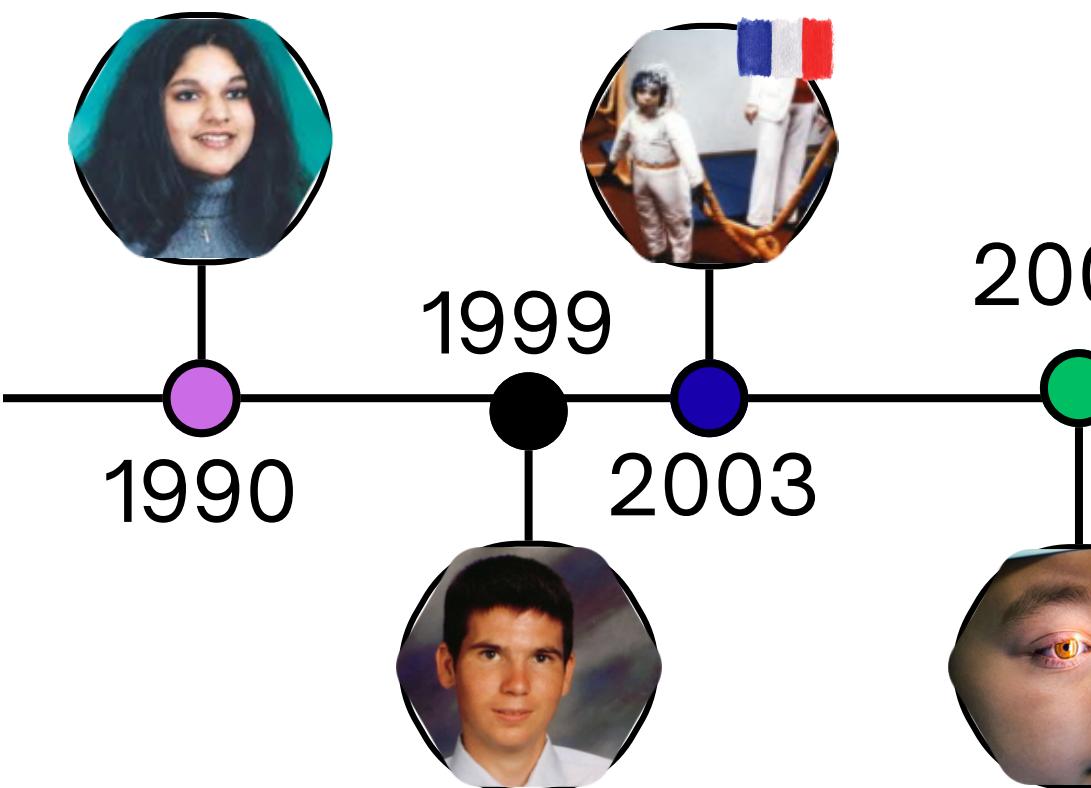
O sucesso foi ofuscado quando se descobriu que **algumas crianças desenvolveram leucemia** devido a alterações não previstas pela terapia.



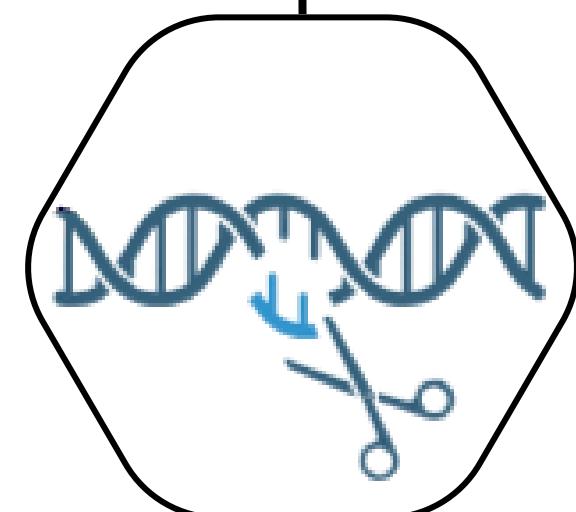
Histórico da terapia gênica



A Era das Aprovações: Construída sobre os vetores mais seguros, o campo finalmente começou a entregar produtos clínicos aprovados.

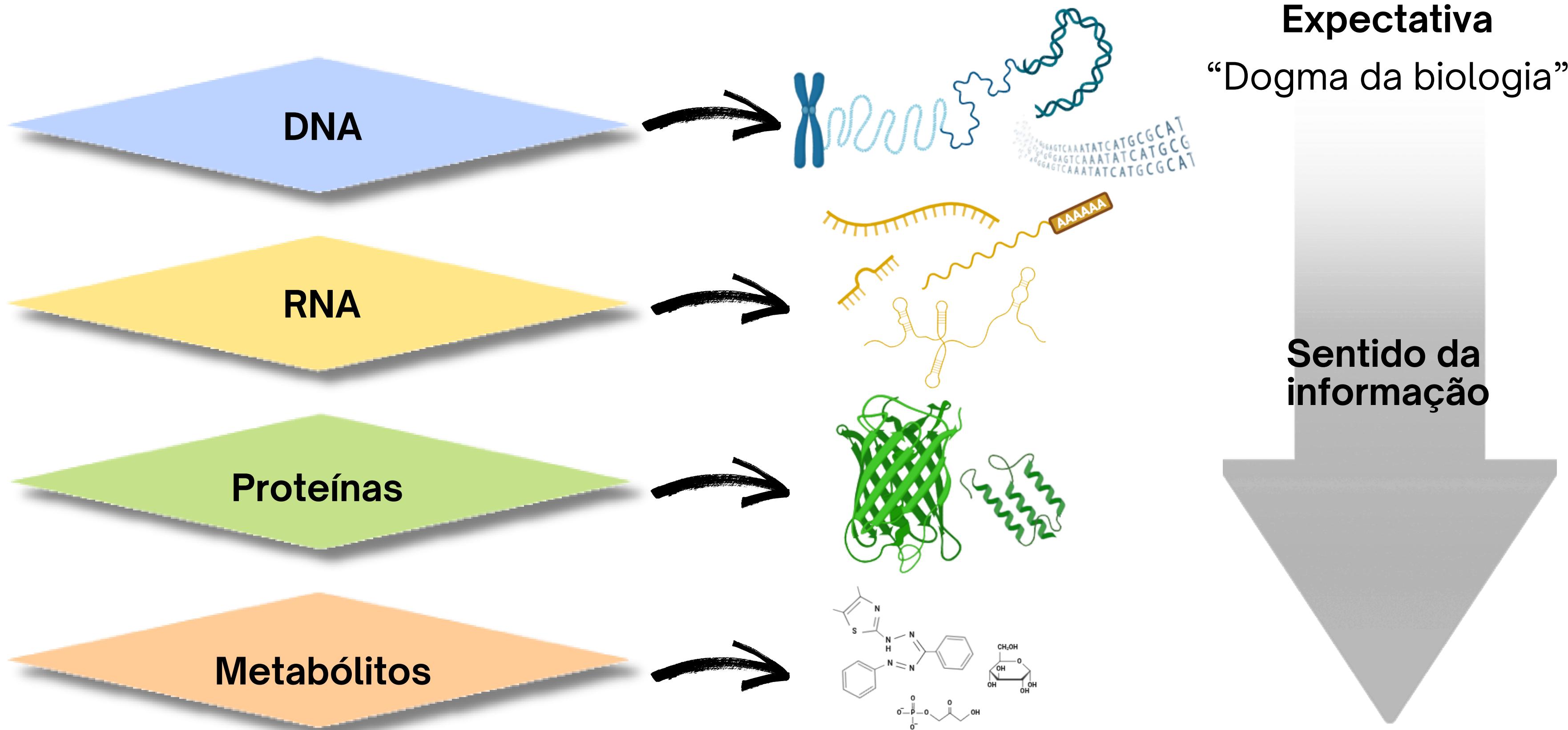
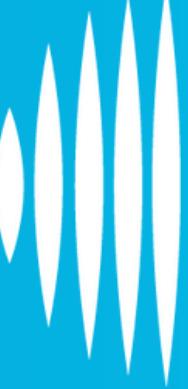


Kymriah → Certos tipos de Leucemias
Yescarta → Linfoma de Grandes Células B
Zolgensma → Atrofia Muscular Espinal (AME)
Luxturna → Distrofia hereditária da retina
Casgevy → Anemia Falciforme / Beta-Talassemia
Roctavian → Hemofilia A
Elevidys → Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

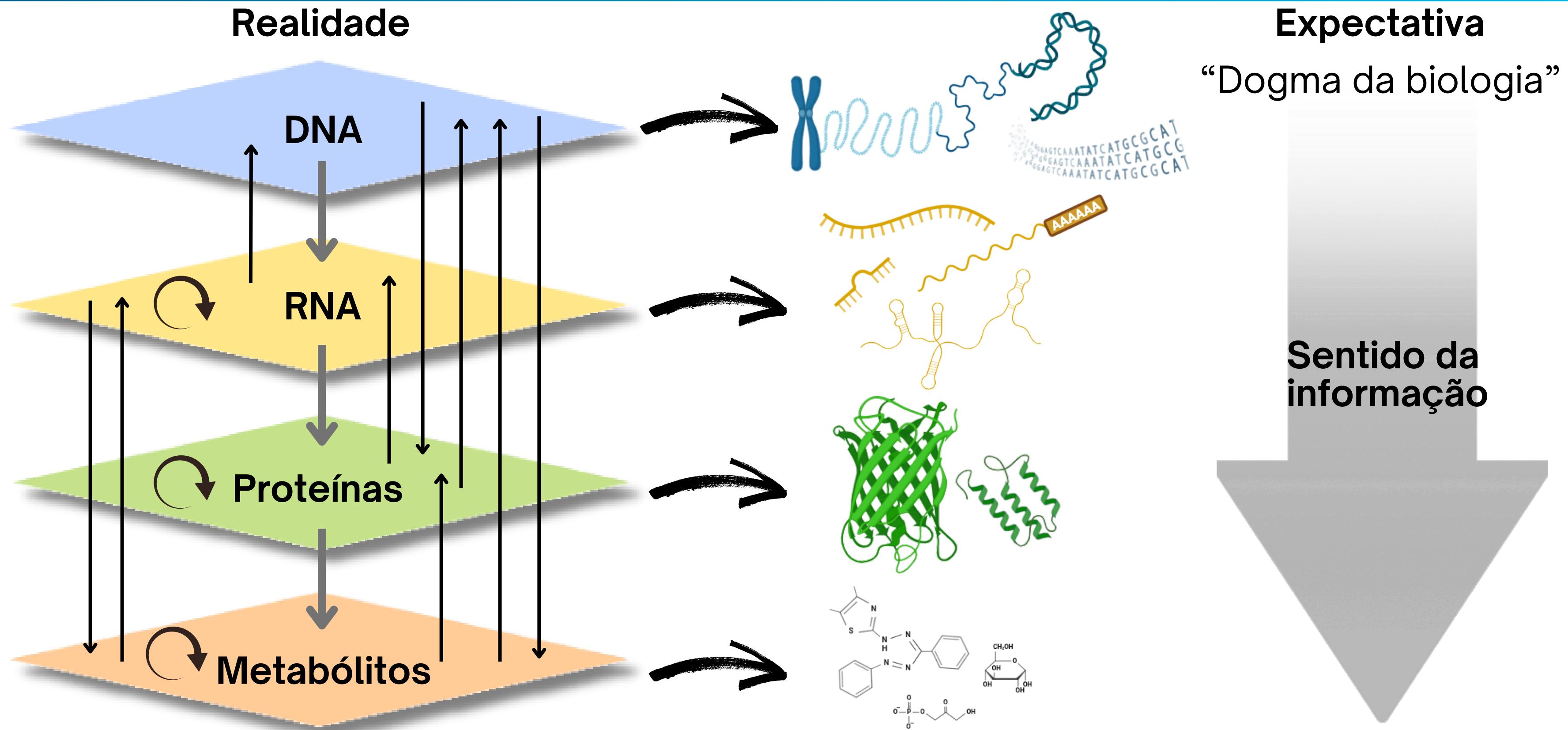


A era CRISPR/Cas9: o Reino Unido e, posteriormente, a FDA aprovaram o **Casgevy**. Esta é a primeira terapia aprovada no mundo baseada na tecnologia de edição de genes CRISPR/Cas9.

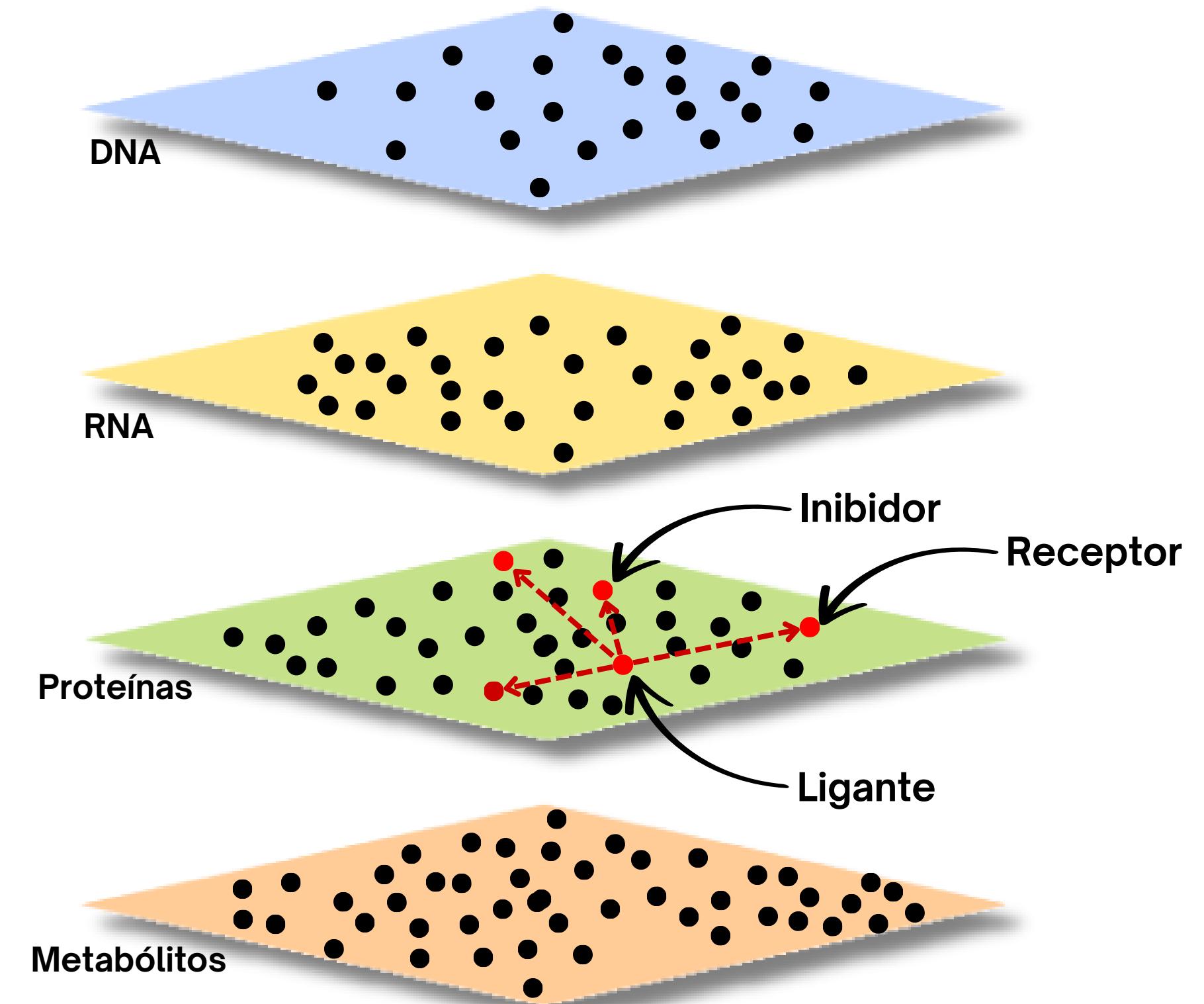
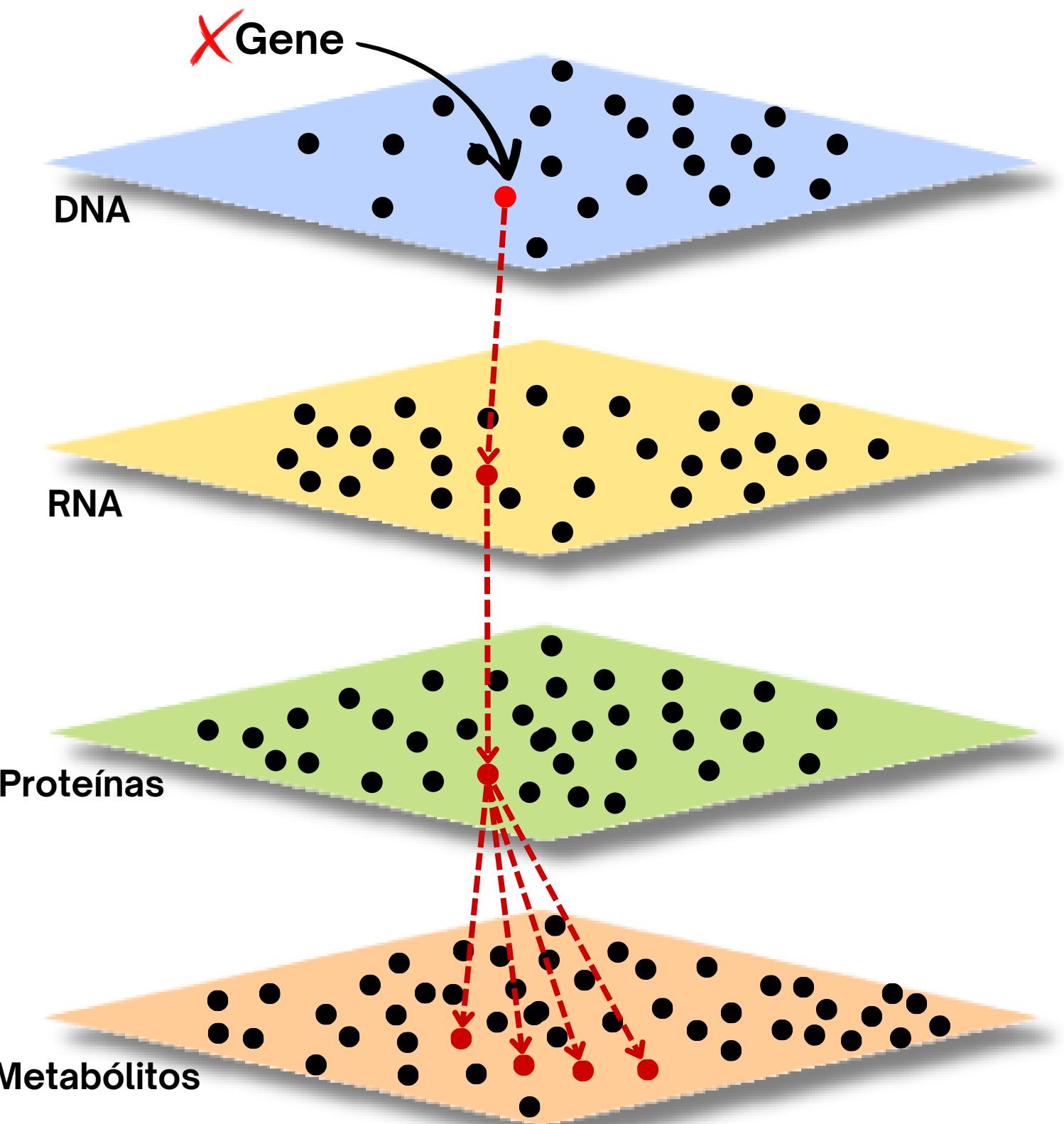
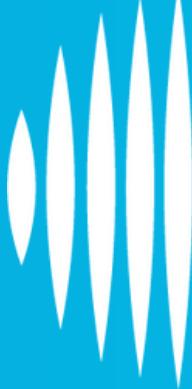
A complexidade biológica



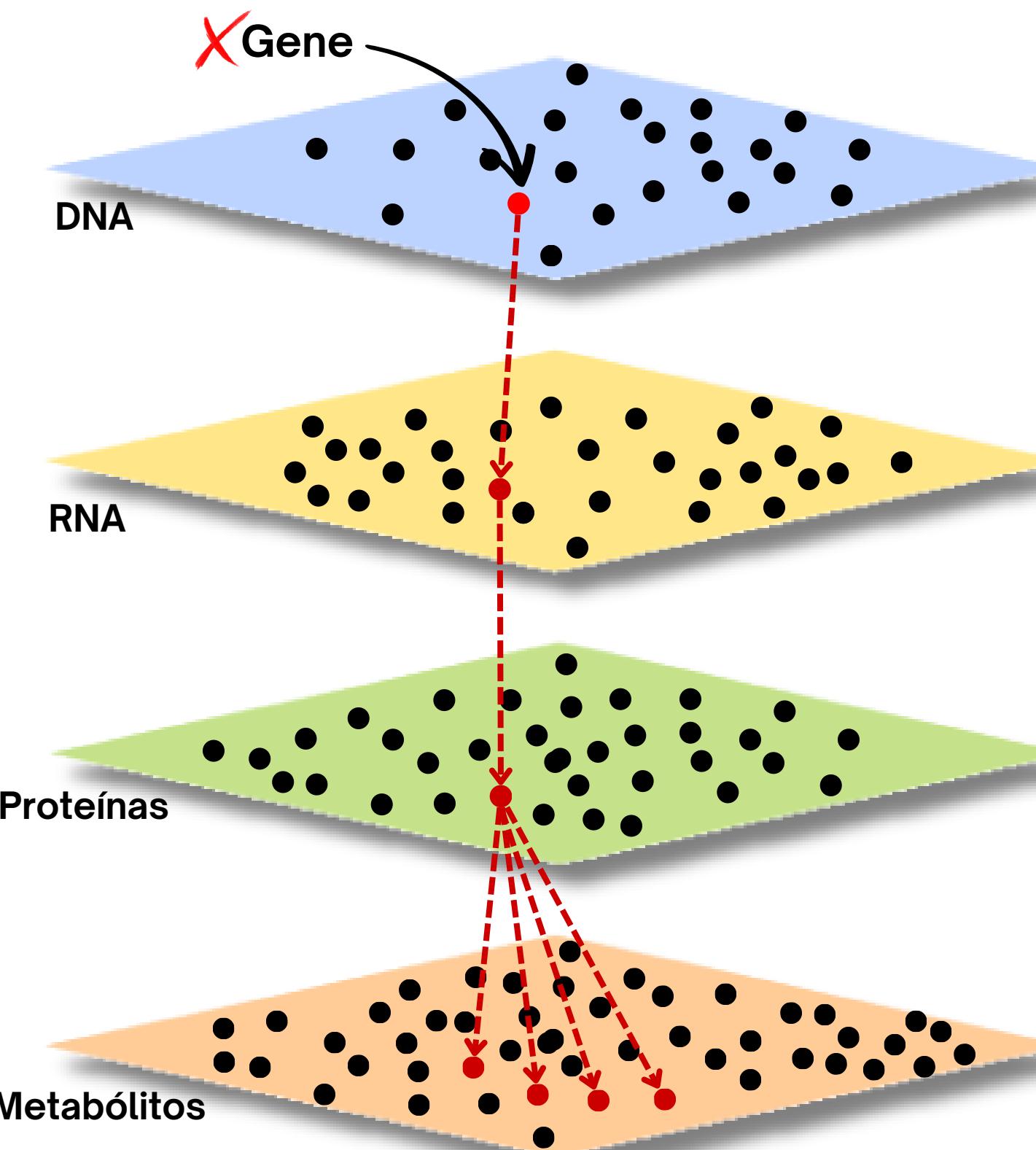
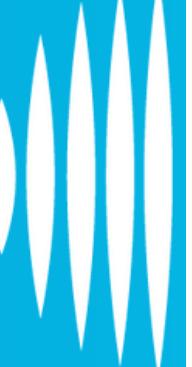
A complexidade biológica



Olhar tradicional



Olhar tradicional - Exemplos em terapia gênica



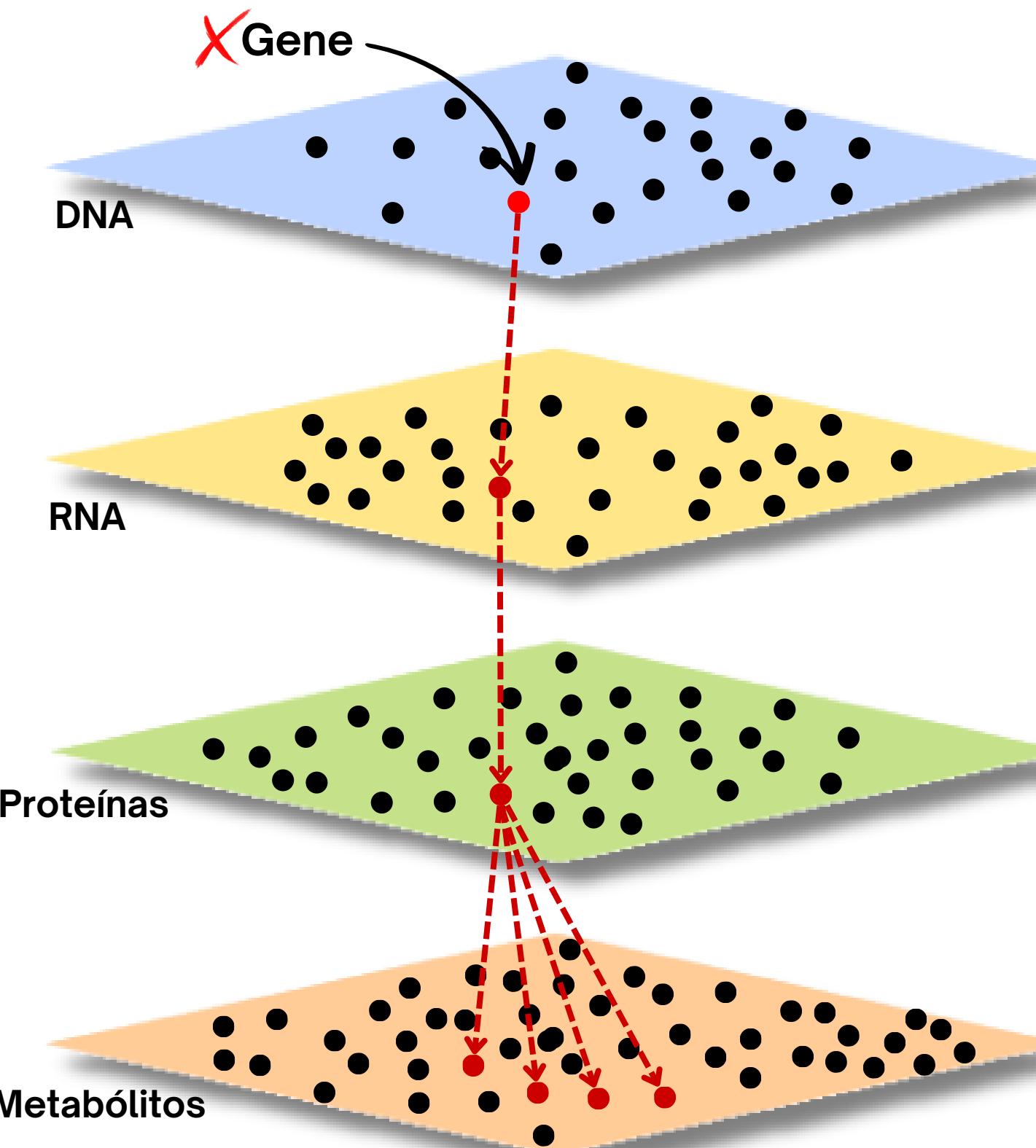
Imunodeficiência combinada grave



É uma rara doença genética caracterizada pelo desenvolvimento anormal da função das células T e células B, causado por mutações genéticas em alguns genes.

JAK3; RAG1; RAG2; DCLRE1C; Adenosina Deaminase e IL7R.

Olhar tradicional - Exemplos em terapia gênica

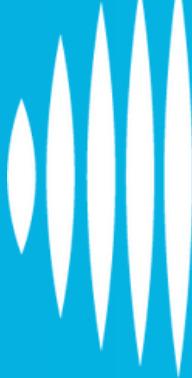


Terapias gênicas já aprovadas

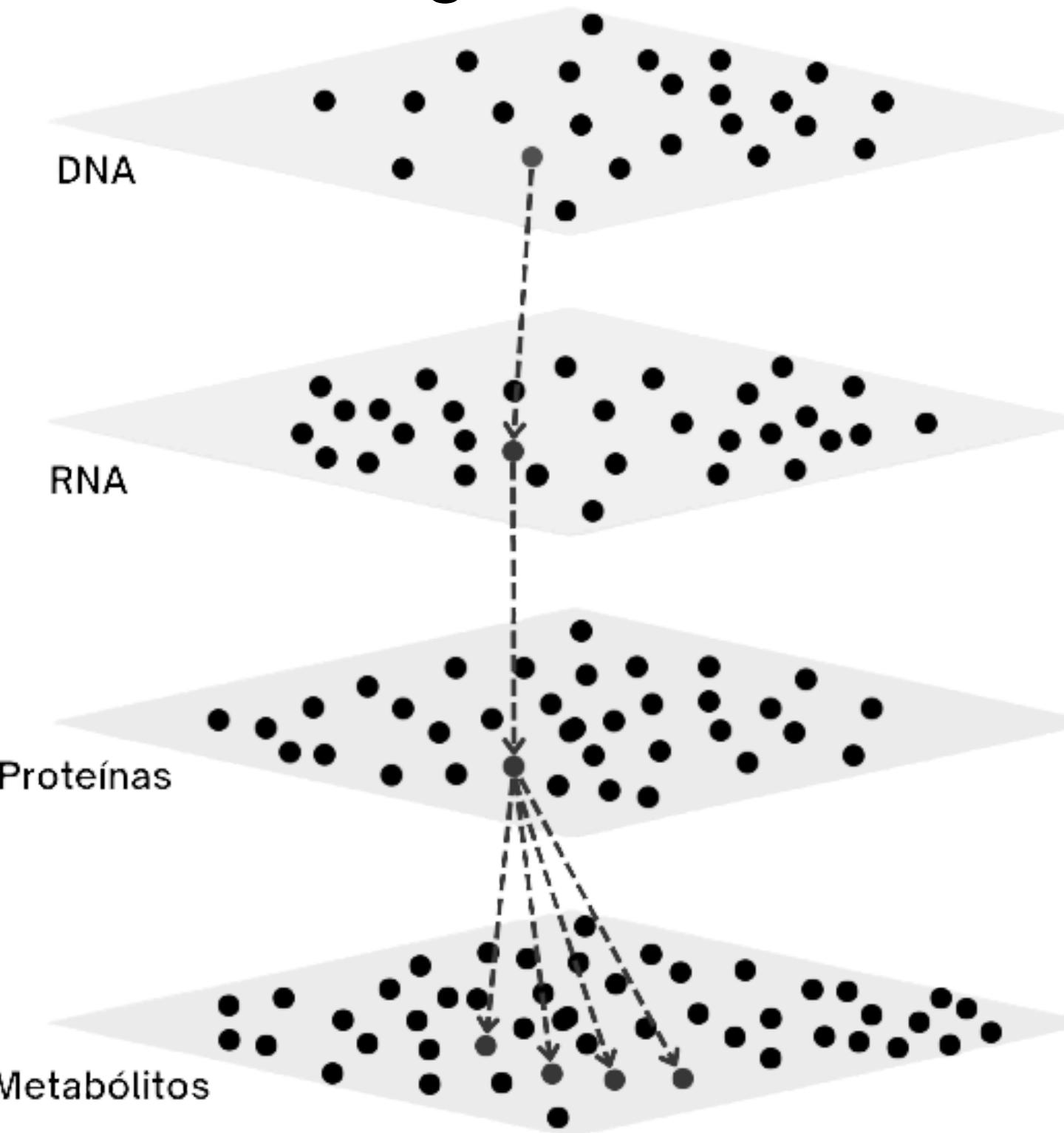
- Kymriah** → Certos tipos de Leucemias
- Yescarta** → Linfoma de Grandes Células B
- Zolgensma** → Atrofia Muscular Espinal (AME)
- Luxturna** → Distrofia hereditária da retina
- Casgevy** → Anemia Falciforme / Beta-Talassemia
- Roctavian** → Hemofilia A
- Elevidys** → Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)

São, em maioria, direcionadas para doenças de herança monogênica

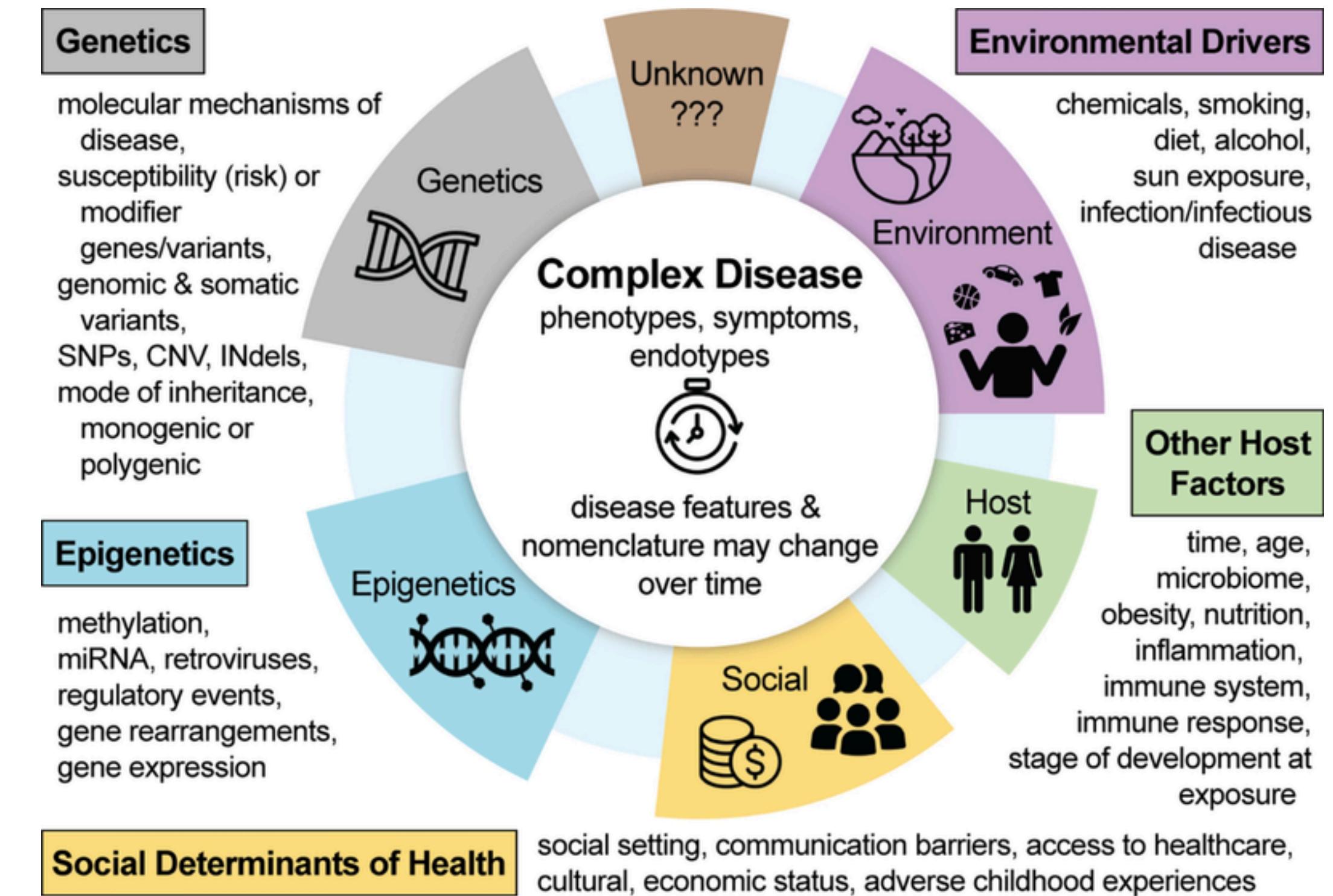
Olhar tradicional - Limitações



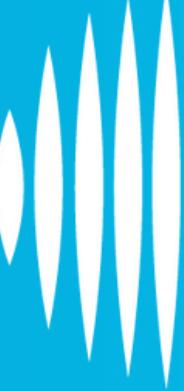
Abordagem tradicional



Doenças complexas e multifatoriais



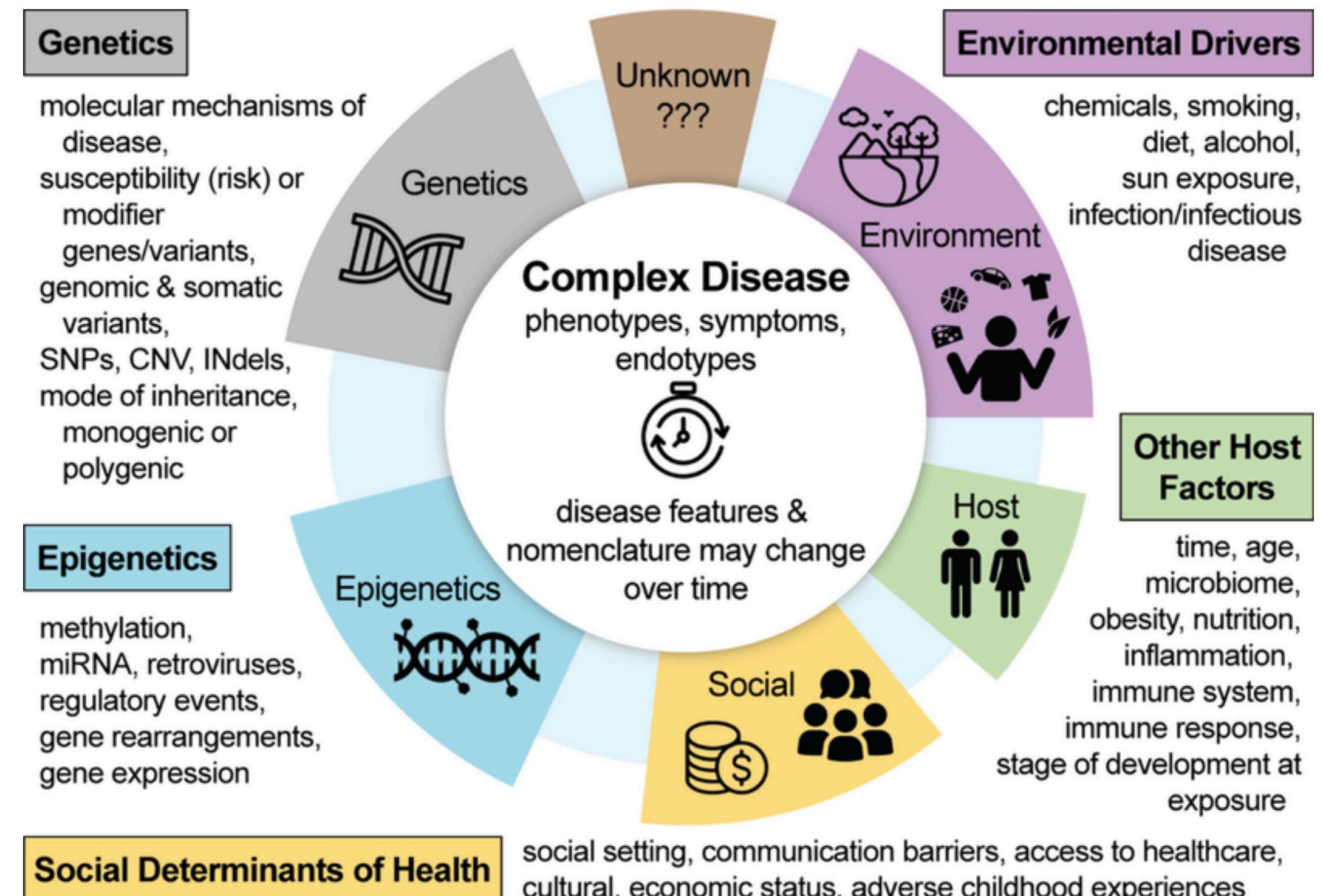
Olhar tradicional - Limitações



Exemplos:

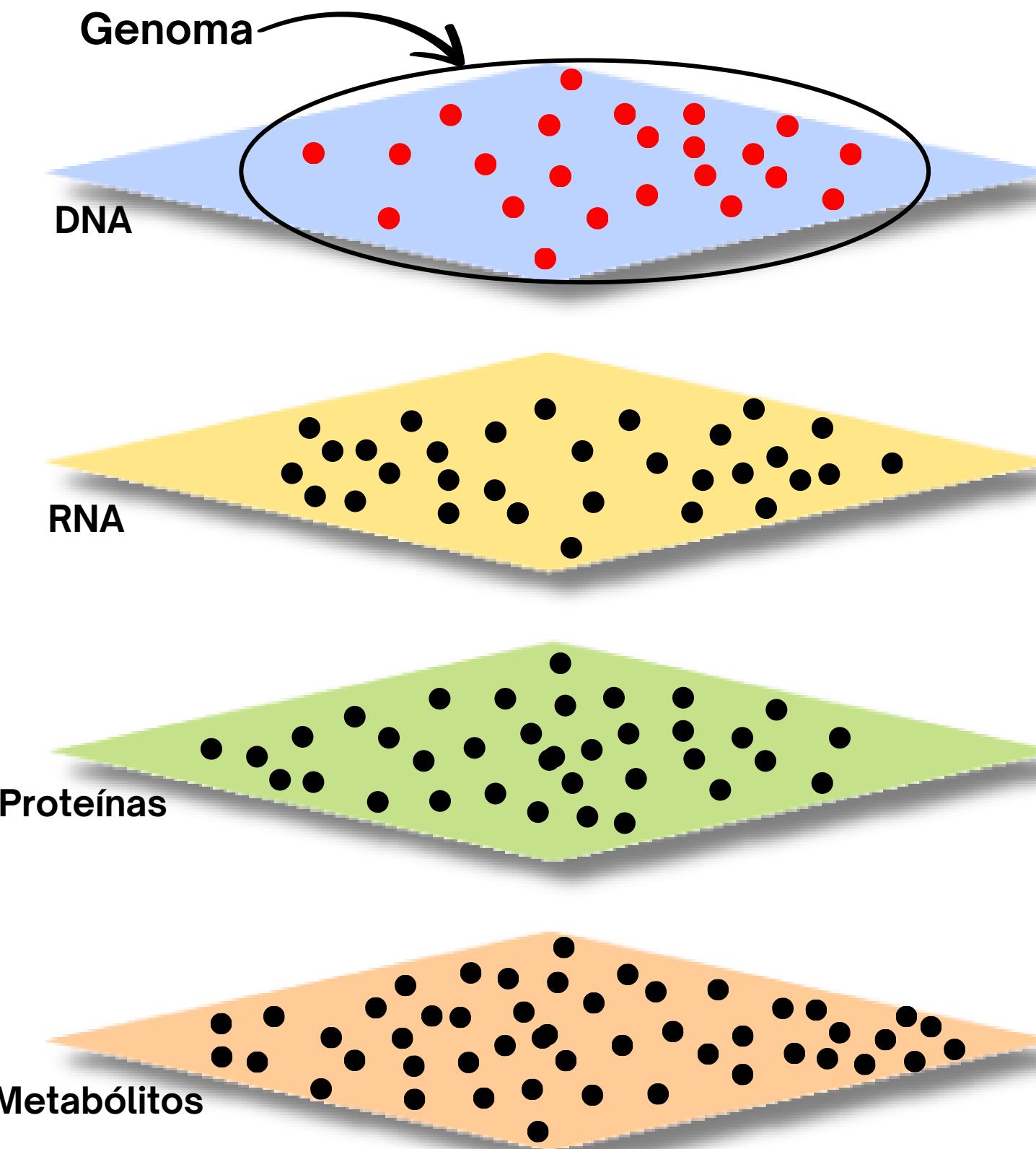
- Vários tipos de câncer
- Doença de Alzheimer
- Doenças autoimunes
- Diabetes tipo 2
- Esclerose múltipla
- Asma
- Hipertensão
- Obesidade

Doenças complexas e multifatoriais





A era ômica

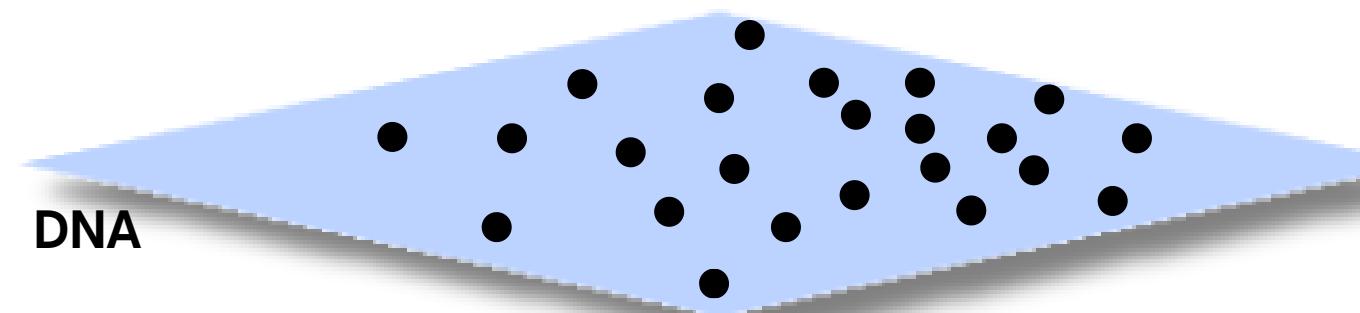
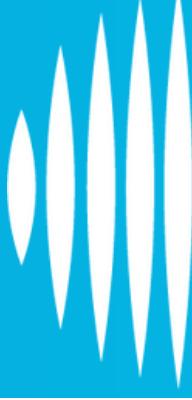


O Projeto Genoma Humano

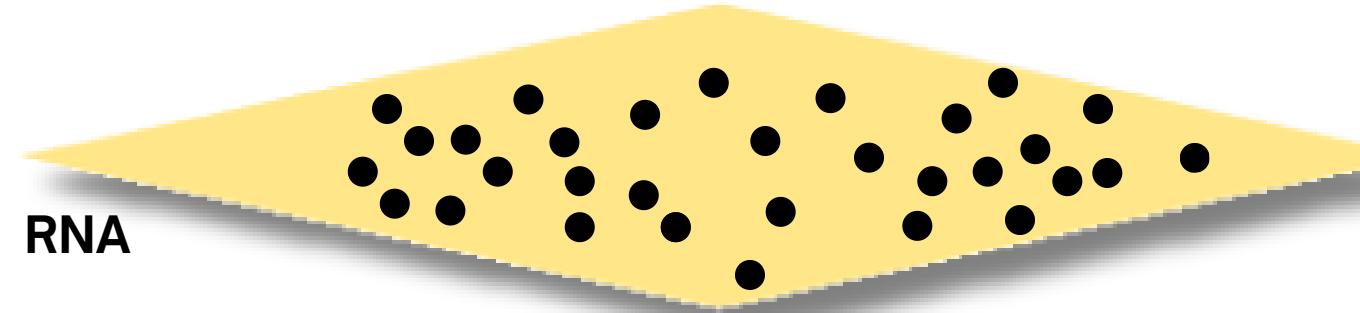


2001

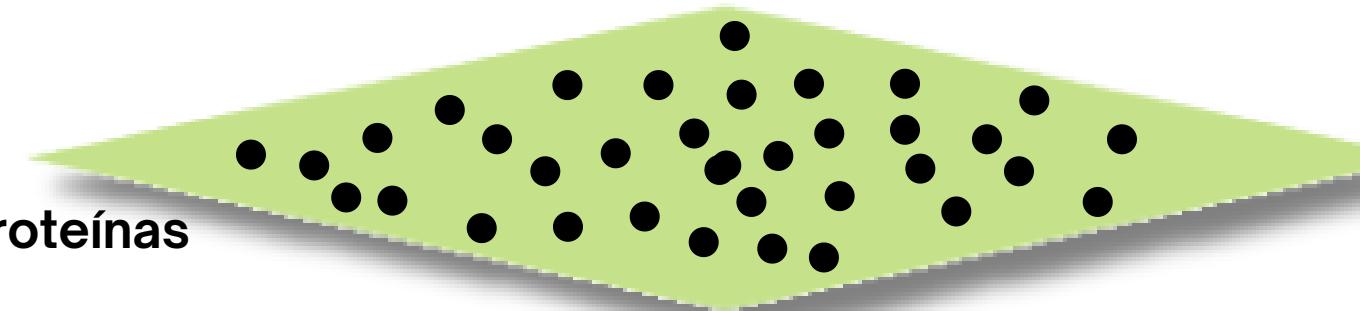
A era ômica



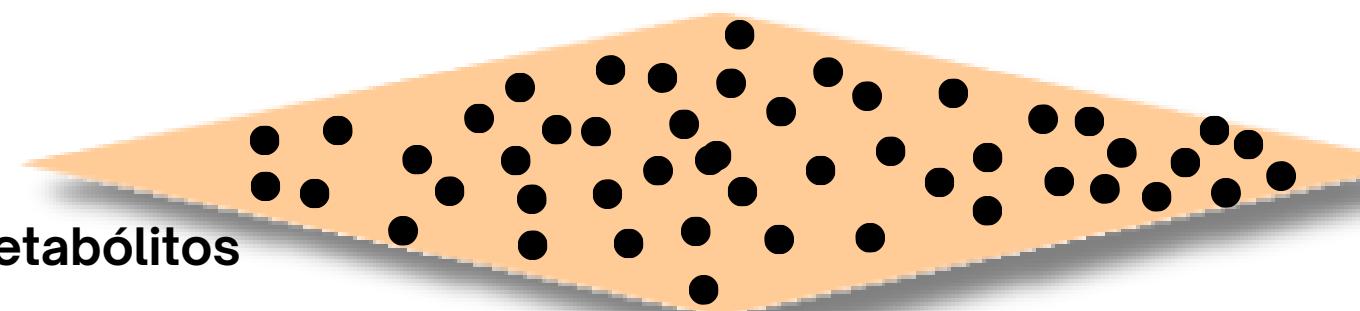
→ Genômica



→ Transcriptômica

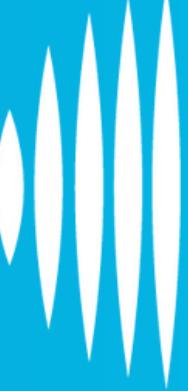


→ Proteômica

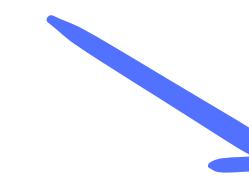


→ Metabolômica

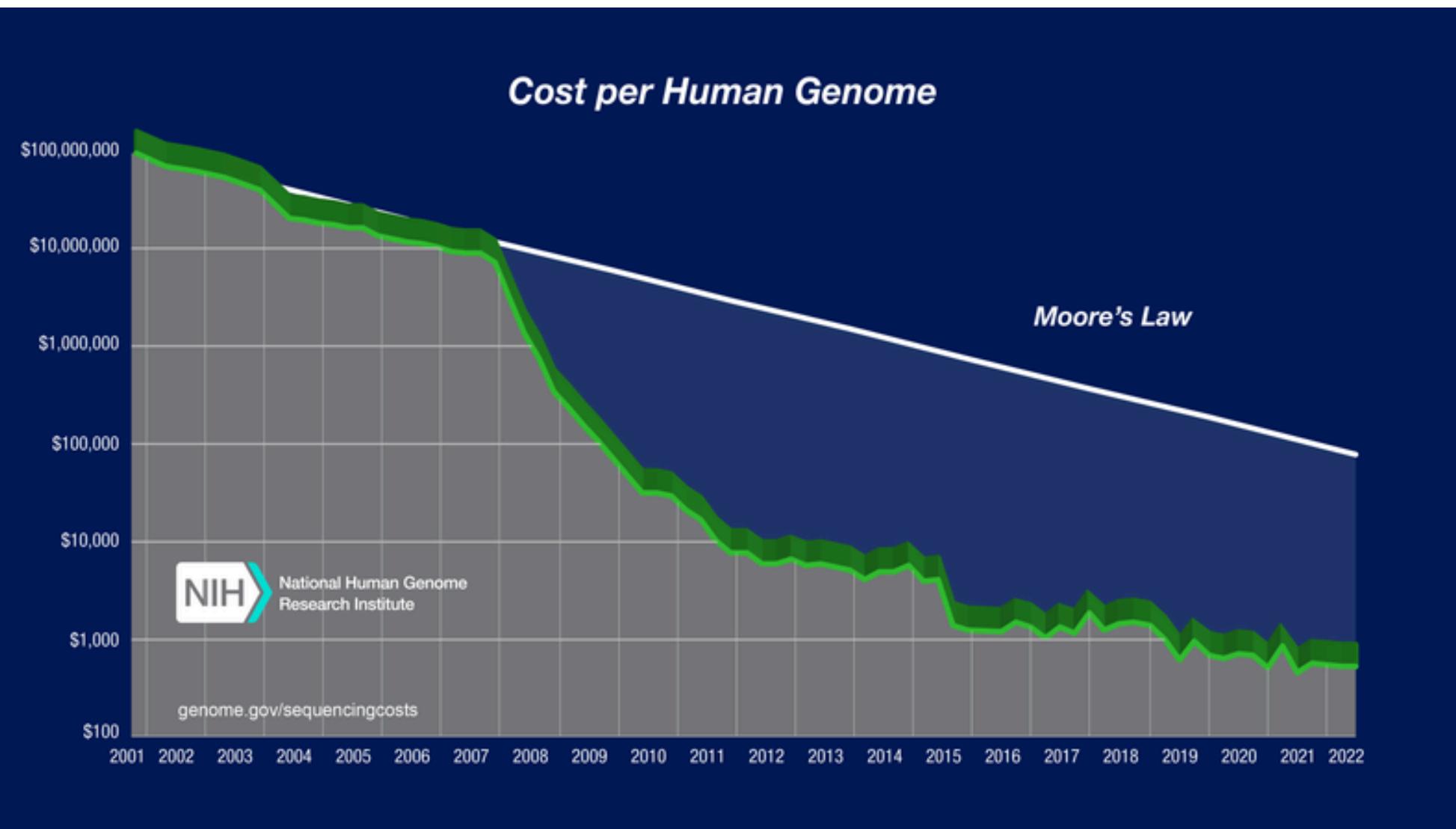
Por que integrar dados?



~USD 10.000.000,00 em 2002



> USD 1.000,00 em 2022

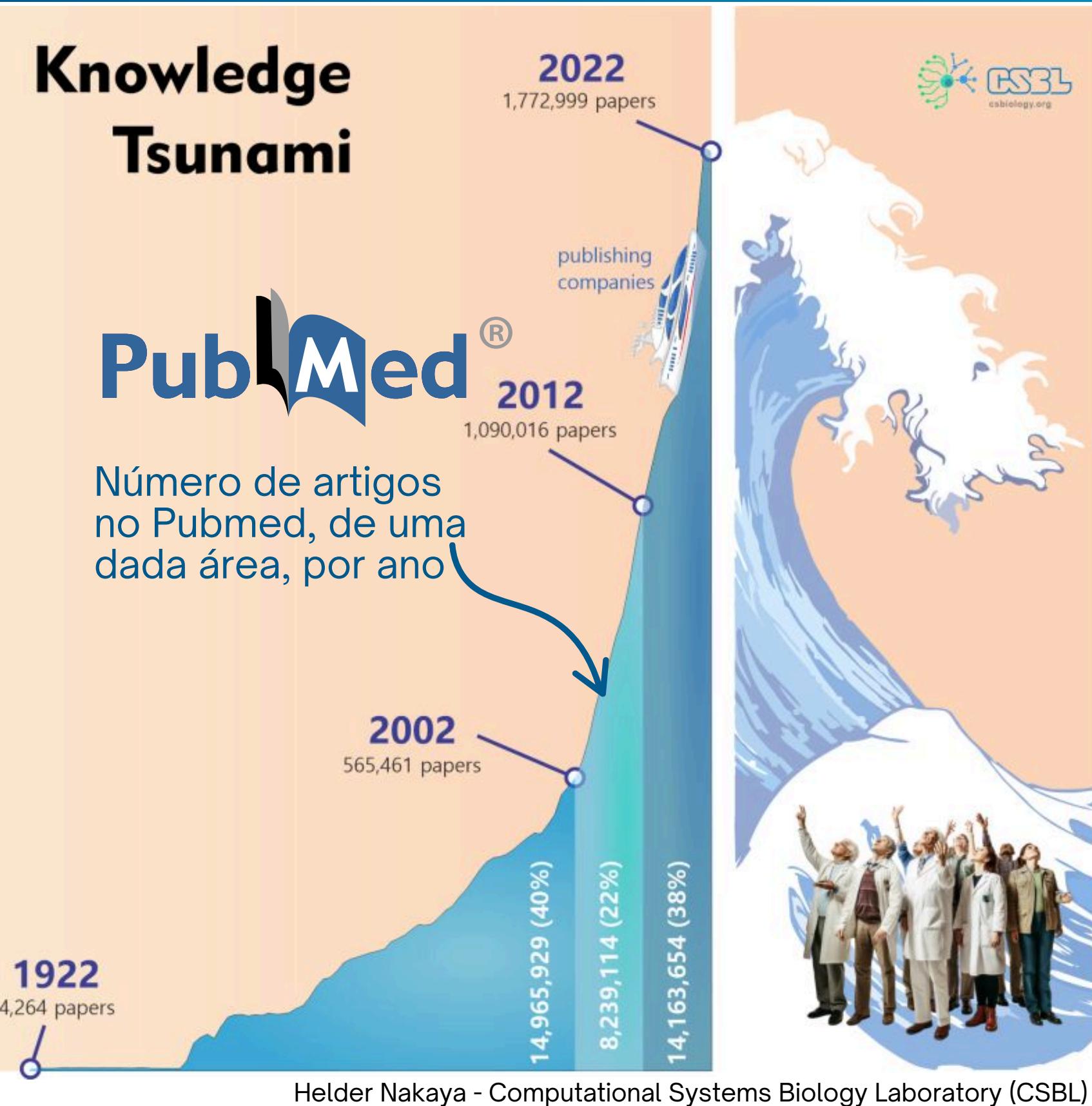
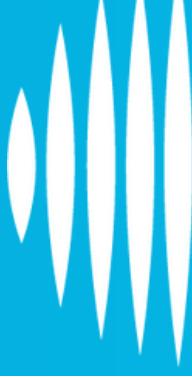


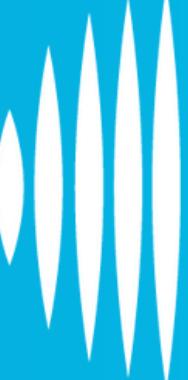
Custo de produção do dado



<https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Sequencing-Human-Genome-cost>

Quão grande é o volume de dados produzido?





Como integrar dados ômicos?

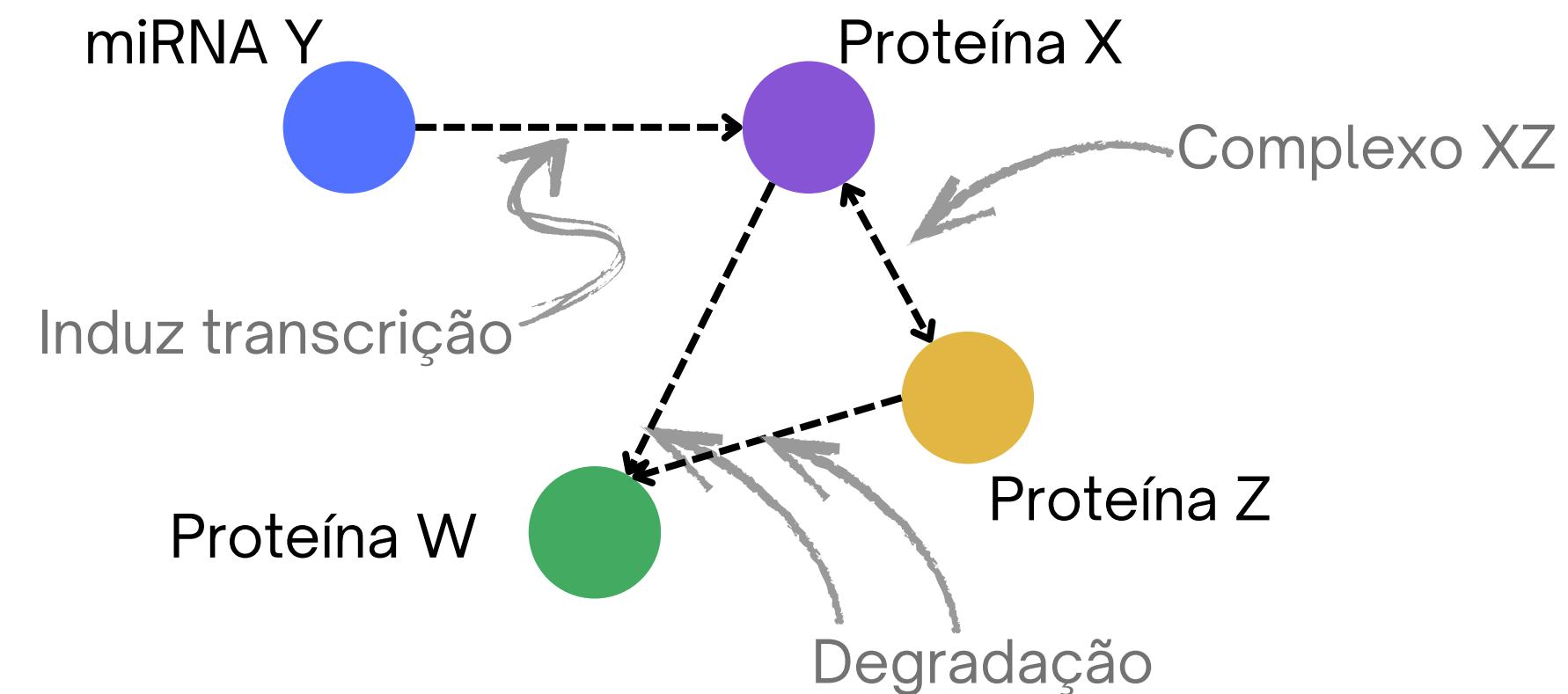
Análises de Redes (Network Analysis): Esta abordagem mapeia e visualiza as interações complexas entre genes, proteínas e metabólitos representando-as como redes.

Entidades são representadas por nós na rede:

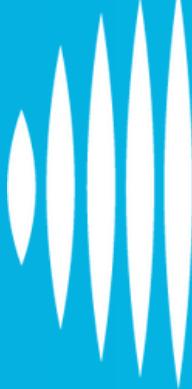
- Genes
- Proteínas
- Metabólitos
- Doenças
- Vias metabólicas

Interações são representadas por arestas na rede:

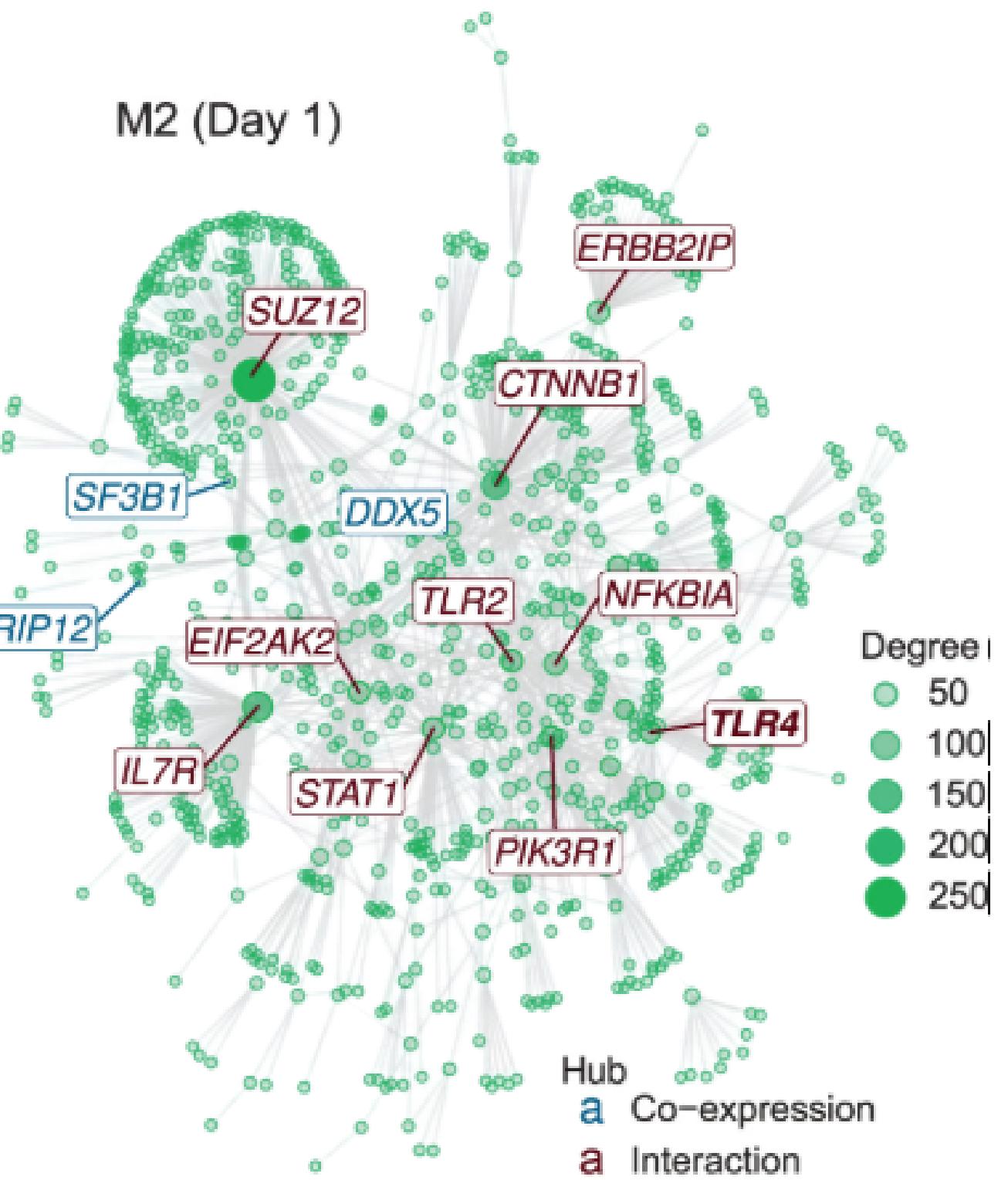
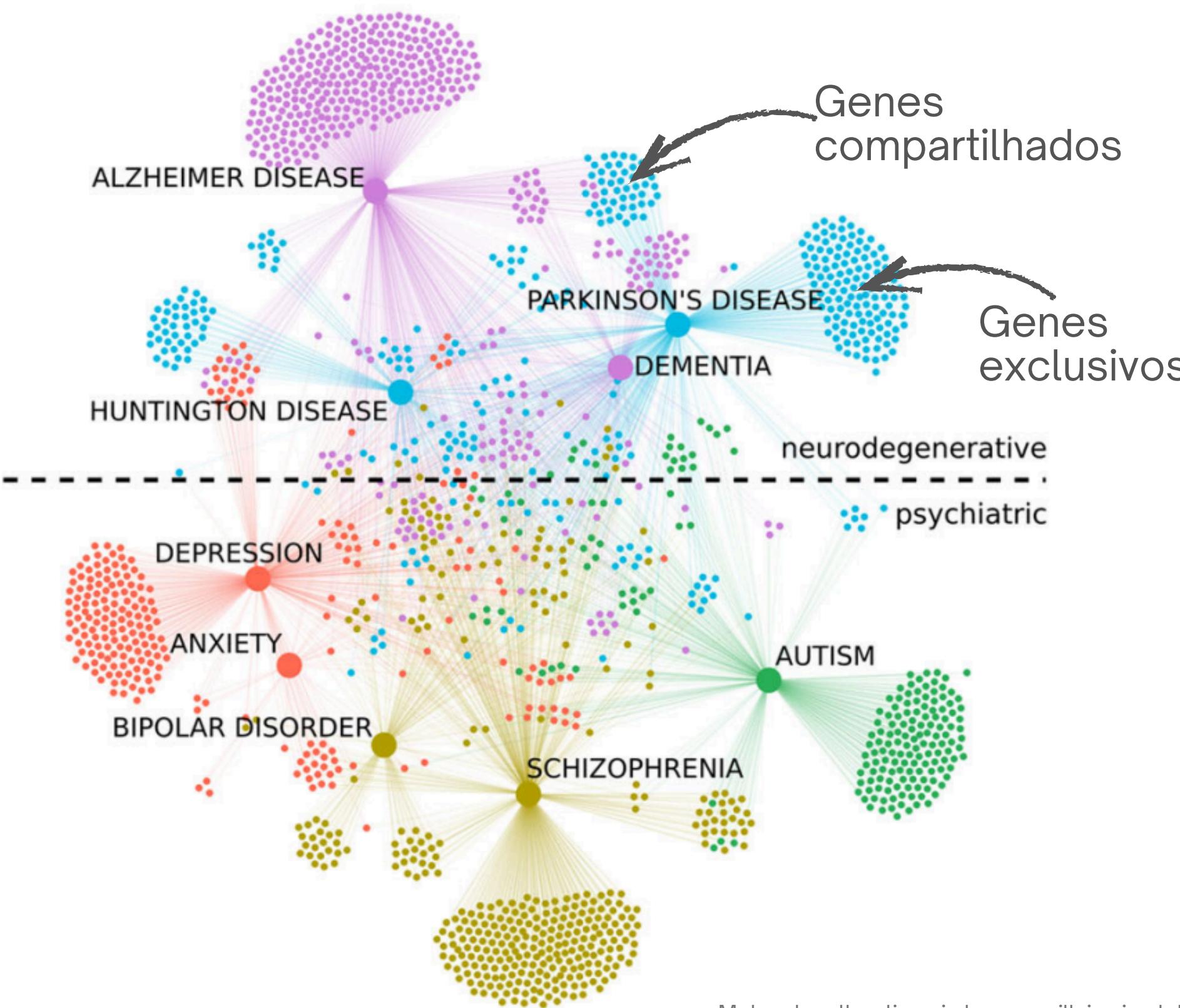
- Co-expressão
- Intereração
- Perturbação molecular
- Presença/Ausência



Como integrar dados ômicos?

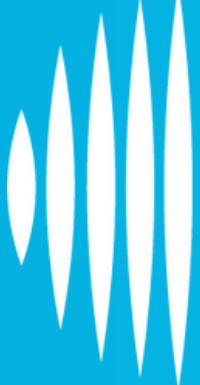


Drug repositioning for psychiatric and neurological disorders through a network medicine approach. DOI: 10.1038/s41398-020-0827-5

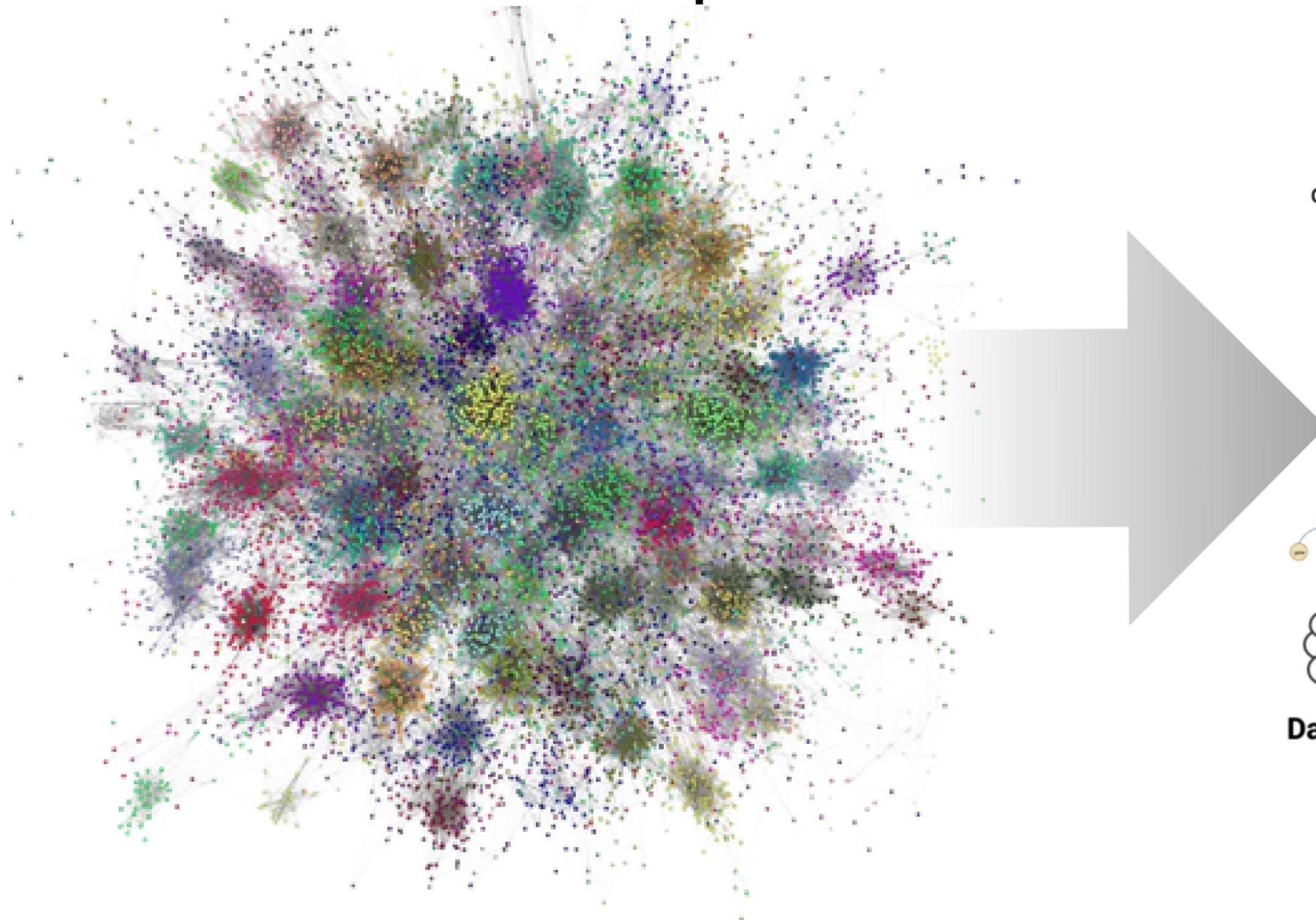


Molecular alterations in human milk in simulated maternal nasal mucosal infection with live attenuated influenza vaccination DOI: 10.1038/s41385-022-00537-4

Como integrar dados ômicos?



Câncer de mama - Gene expression network



Biologia de Sistemas

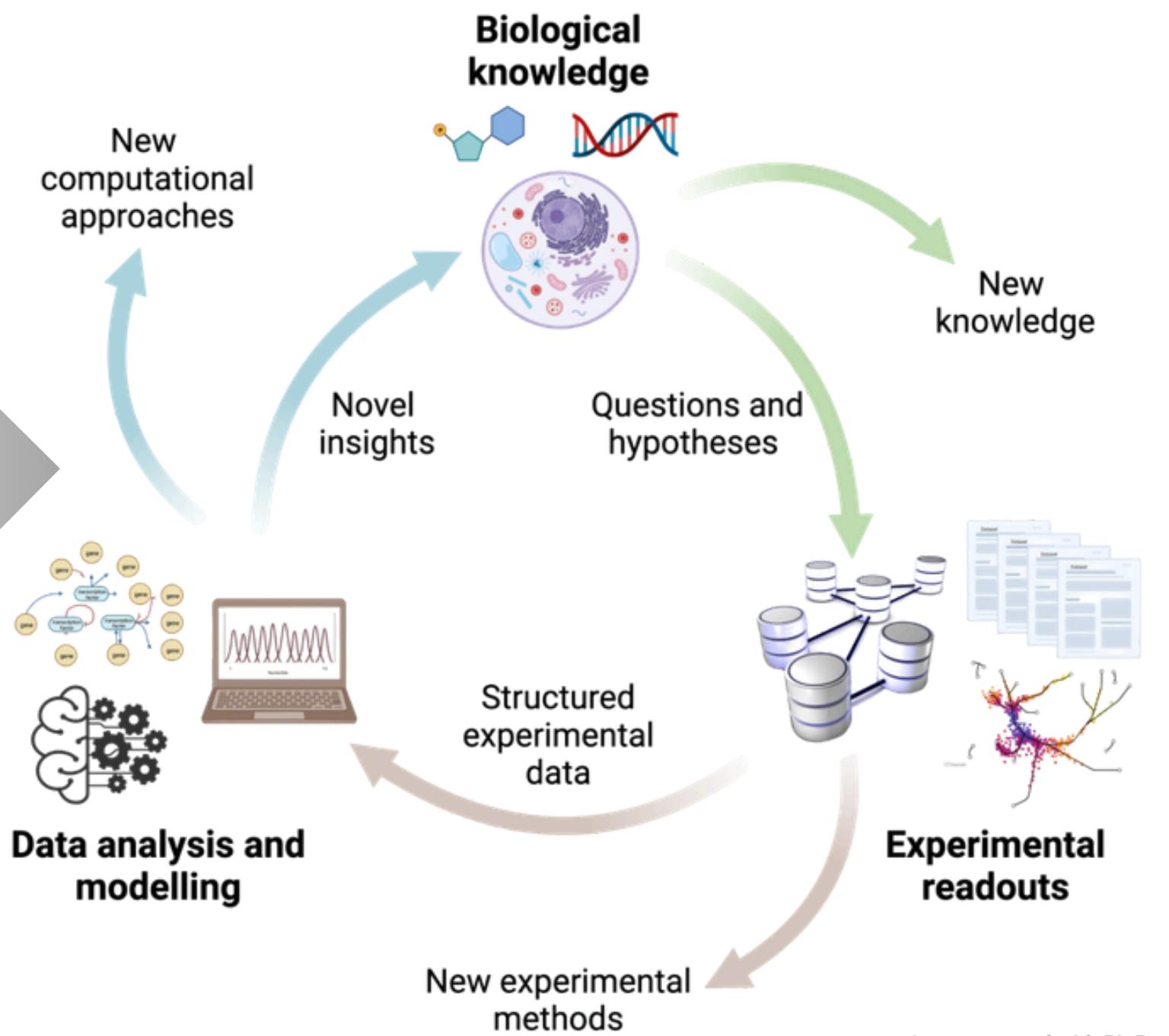


Image created with BioRender.com,
including work of PantherMedia / Ya BRESSE

Como integrar dados ômicos?



O Papel da Integração no Desenvolvimento de Terapias

- Estratificação de Pacientes
- Seleção de grupos para ensaios clínicos
- Identificação de Alvos Terapêuticos
- Modelos de predição e eficácia
- Modelagem voltada à medicina de precisão

Biologia de Sistemas

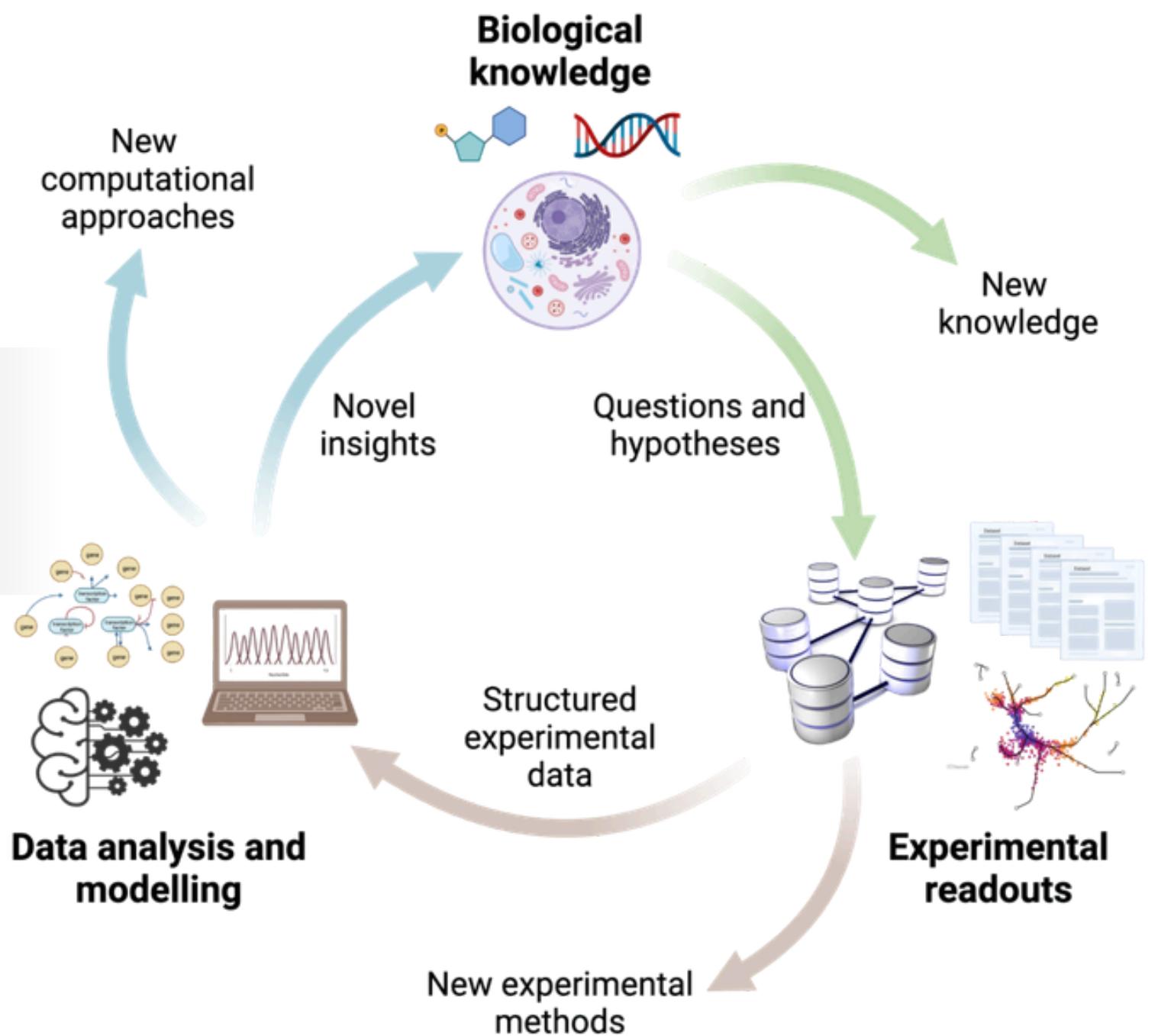
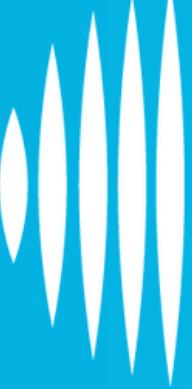


Image created with BioRender.com,
including work of PantherMedia / Ya BRESSE

Conexão com o IPT, Centros de pesquisa e a Indústria



✓ Plataforma de Medicina de Precisão para Terapias Avançadas em Glioblastoma



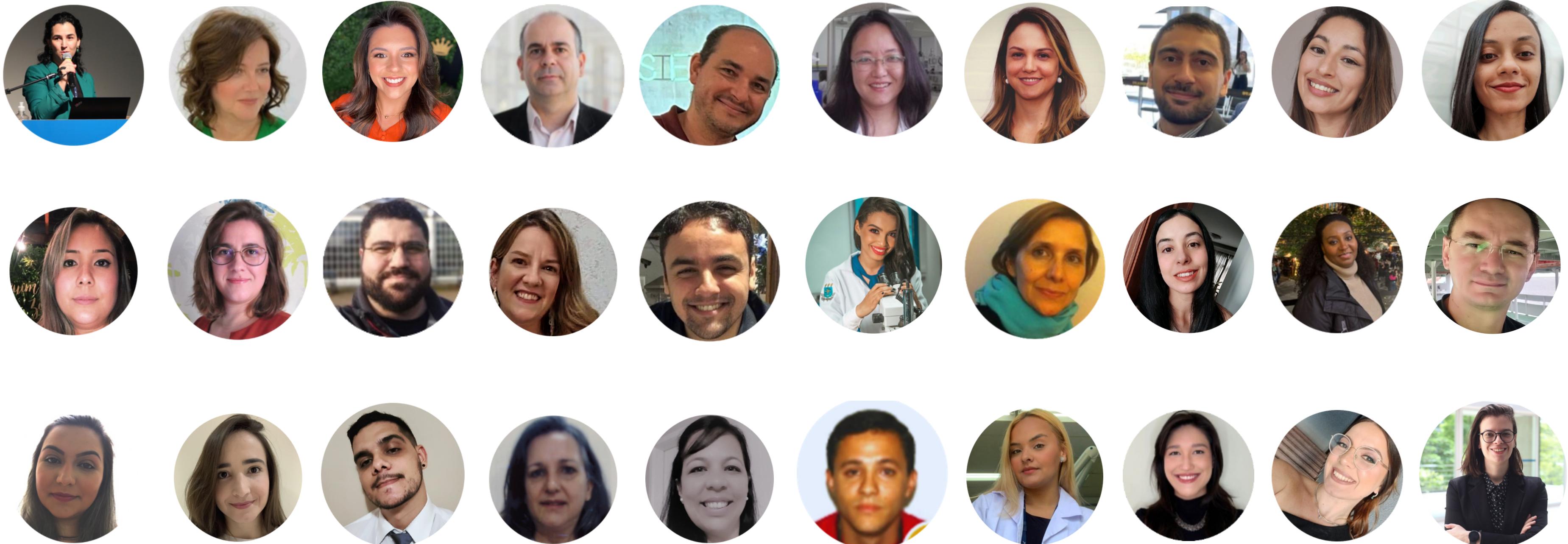
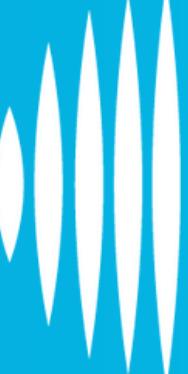
✓ Plataforma de RNA: Nanotecnologia Integrada com Terapia Gênica para Combate ao Glioblastoma



✓ NANOGEN: Nanocarreadores para terapia gênica aplicada à Psoríase



Equipe IPT



Parceiros





Obrigado!

andremartins@ipt.br

linkedin.com/school/iptsp/

instagram.com/ipt_oficial/

youtube.com/@IPTbr/

www.ipt.br