

Cientistas criam GENOMA SINTÉTICO

Processo usado para sintetizar quimicamente a levedura do pão pode acelerar o desenvolvimento da próxima geração de organismos geneticamente modificados, de culturas resistentes às mudanças climáticas até fábricas de células personalizadas

» ISABELLA ALMEIDA

Centro de Excelência ARC para Biologia Sintética

O Projeto Genoma Sintético da Levedura, que envolveu um consórcio global com mais de 200 pesquisadores de 10 instituições científicas ao redor do mundo, redesenhou e sintetizou quimicamente, pela primeira vez, a partir do zero, todos os 16 cromossomos da levedura de pão — um fungo unicelular que age como fermento biológico na culinária. O trabalho que levou uma década para construir o primeiro genoma eucariótico artificial do mundo, foi publicado ontem na revista *Nature Biotechnology*.

Para os pesquisadores, os mecanismos utilizados para conseguir criar um genoma do zero podem acelerar o desenvolvimento da próxima geração de organismos geneticamente modificados. Segundo eles, poderão surgir desde culturas resistentes às mudanças climáticas até fábricas de células personalizadas. “Reunimos uma visão geral abrangente da literatura sobre como construir uma forma de vida, onde analisamos o que deu certo, mas também o que deu errado”, afirma a autora principal do artigo e estudante de pós-doutorado na Escola de Ciências Naturais da Universidade de Macquarie, na Austrália, Paige Erpf.

O processo para cada cromossomo seguiu os mesmos princípios. O trabalho incluiu a remoção de elementos genéticos instáveis, introdução de “marcas d’água” moleculares para distinguir o DNA sintético das sequências naturais e adição do sistema de recombinação genética SCRaMbLE para que os pesquisadores pudessem reorganizar os genes e testar suas funções.

Diferente da engenharia genética tradicional, que modifica genomas existentes, o Sc2.0 foi o primeiro a reescrever o material inteiro do zero, considerando os 12 milhões de pares de bases do DNA. “Concluir todos os 16 cromossomos sintéticos



Levedura de padeiro: o fungo unicelular *Saccharomyces cerevisiae*

nos permite entender a função do genoma em uma escala que era simplesmente impossível antes”, frisa Ian Paulsen, diretor do Centro de Excelência em Biologia Sintética da ARC, em Macquarie.

Caminho traçado

Os cromossomos foram montados em grandes blocos contendo milhares de pares de bases e, em seguida, integrados passo a passo em células de levedura vivas, contando com a própria maquinaria do fungo para unir as partes sintéticas no lugar certo. Apesar de usarem princípios de design padronizados, todas as equipes de pesquisa encontraram problemas semelhantes. O artigo

catalogou esses “bugs” sistematicamente, dando dicas aos biólogos do que evitar no futuro.

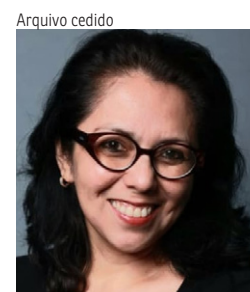
Pequenas marcas d’água de DNA, projetadas para serem silenciosas, interrompiam eventualmente a função gênica. Alguns genes sinalizados inicialmente como não essenciais acabaram causando problemas significativos de crescimento quando removidos. As leveduras não conseguem regenerar material genético mitocondrial do zero, portanto, qualquer dano exigiu que os pesquisadores realizassem uma operação de resgate para identificar e corrigir o problema. Em seguida, reintroduziram mitocôndrias saudáveis por meio de cruzamentos cuidadosos. Conforme Eduardo Paradelo,

biólogo molecular e doutor em neurociências, e Andre Smarta, biólogo e mestre em biofísica molecular, as técnicas usadas pelos pesquisadores representam um avanço crucial no diagnóstico rápido de falhas genômicas. “Em outros projetos, essas abordagens podem ser aplicadas para mapear rapidamente variantes disfuncionais em populações editadas ou sintéticas. Identificar interações não previstas, especialmente em organismos com genomas maiores ou com redes mais complexas. Validar bibliotecas de edição multiplexada, garantindo que combinações específicas de mutações não gerem problemas. Além de testar racionalmente desenhos de cromossomos sintéticos, permitindo localizar

Palavra de especialista

Complexidade no trabalho

Essa pesquisa, especialmente na construção de cromossomos inteiros, revela a flexibilidade da manipulação gênica e os grandes mistérios da biologia molecular, sobretudo no que diz respeito à interação entre genoma, proteínas e processos celulares. Essa ciência é marcada por uma incrível redundância e interconexão entre os componentes genéticos. Isso demonstra a robustez do sistema biológico, mas também a dificuldade de compreender completamente todos os seus elementos, já



Arquivo cedido

que pequenas alterações podem gerar grandes efeitos inesperados. Estudos revelam que um dos principais desafios da biologia molecular é entender como os genes são regulados. O DNA sintético permite testar como diferentes reguladores interagem para determinar o comportamento celular. Isso evidencia a complexidade da epigenética.

CHARLOTTE CESTY BORDA DE SAENZ, coordenadora do curso de biomedicina do Centro Universitário FMU, em São Paulo

regiões incompatíveis ou instáveis antes da integração completa.”

Segundo Hugh Goold, um dos líderes da pesquisa, os principais desafios foram tanto psicológicos quanto técnicos. “Longa duração de um projeto de uma década, onde o progresso podia parecer dolorosamente lento, e a dificuldade de trabalhar com células inadequadas e difíceis de cultivar”, explicou.

O doutor em biologia e professor da Universidade Católica de Brasília (UCB) Octávio Luiz Franco destaca algumas implicações biológicas importantes que precisam ser consideradas nesse processo. “Por exemplo, o que chamamos de carga metabólica, quanto mais DNA para replicar, produzir e traduzir, há mais consumo extra de energia. Quando você muda o genoma, ele é ‘aumentado’ de certa forma, assim como a carga de energia para poder funcionar também é elevada. Isso pode causar

instabilidade genômica, ou seja, o DNA pode apresentar recombinações desejadas, ou então fragmentar.”

A próxima geração

O que foi aprendido com a recriação do material genético das leveduras está orientando novos projetos. Uma equipe de pesquisa da Macquarie, liderada por Briardo Lorente e Ian Paulsen, iniciou recentemente o trabalho de construção do primeiro cromossomo sintético de planta do mundo. Segundo os cientistas, as plantas crescem lentamente e são muito mais difíceis de manipular do que as leveduras, por isso o projeto utiliza uma abordagem diferente. Primeiro, eles querem construir os cromossomos sintéticos dos vegetais dentro das células dos fungos e, em seguida, transferir o cromossomo recém-construído para as estruturas das ervas.

NOVO REMÉDIO

Alternativa eficaz contra IST resistente a antibióticos

Um novo medicamento oral de dose única, chamado zoliflodacina, tem gerado resultados promissores contra a gonorreia — uma infecção sexualmente transmissível (IST) — resistente a antibióticos. É o que apontam o ensaio clínico de fase 3 publicado ontem na revista *The Lancet*. O estudo constatou ainda que uma dose do remédio foi tão eficaz quanto o tratamento padrão atual, que combina dois antibióticos — uma injeção de ceftriaxona seguida da ingestão de azitromicina.

A gonorreia é uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns, afetando cerca de 82 milhões de pessoas em todo o mundo anualmente, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No entanto, o tratamento da condição tem sido cada vez mais difícil, pois as bactérias causadoras continuam desenvolvendo resistência aos antibióticos atuais. No Brasil, o Ministério da Saúde estima que sejam registrados aproximadamente 500 mil novos casos por ano, sobretudo de adolescentes e adultos entre 15 e 24 anos.

Para os cientistas, o novo medicamento tem o potencial de ajudar a retardar a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos, além de tornar o tratamento da gonorreia mais acessível em todo o planeta. O ensaio clínico internacional envolveu mais de 900 pessoas em Estados Unidos, África do Sul, Tailândia, Bélgica e Holanda.

Durante o ensaio, os participantes receberam o novo comprimido

Freepik



Especialistas acreditam que dose oral única irá aumentar adesão ao tratamento

ou o tratamento padrão. Os resultados evidenciaram que a zoliflodacina curou mais de 90% das infecções na região genital. O medicamento foi bem tolerado, com efeitos colaterais semelhantes aos observados na abordagem atual, e nenhum problema grave de segurança foi relatado.

Peça importante

Para a infectologista Luiza Matos e o coloproctologista Danilo Munhóz, se a zoliflodacina for

incorporada aos protocolos nacionais, ela tende a ser uma peça importante no arsenal contra a gonorreia, sobretudo em três situações. Primeiro, em casos em que o paciente tem alergia a antibióticos da família da ceftriaxona ou medo de injeção. Segundo, em regiões ou serviços que não têm estrutura para aplicação intramuscular e conservação de medicamentos injetáveis. Terceiro, como opção estratégica em cenários de falha

terapêutica ou de resistência aos esquemas atuais.

O infectologista do Hospital Brasília, da Rede Américas, Henrique Valle Lacerda frisa que, do ponto de vista operacional e epidemiológico, um comprimido de dose única reduz barreiras logísticas e tende a aumentar a adesão ao tratamento. “Estatisticamente, a diferença entre eficácia — o que a droga faz em estudo — e efetividade — o que ela faz na prática

Palavra de especialista

Alta prevalência

As infecções sexualmente transmissíveis ainda são muito prevalentes no Brasil. Temos estratégias de prevenção para o HIV cada vez mais efetivas, porém as outras condições ainda demonstram taxas muito significativas e muito preocupantes — como a sífilis, a clamídia, o HPV e a gonorreia, que têm a mesma forma de transmissão. Por isso, todas as estratégias que facilitem o rápido diagnóstico, o rápido tratamento, são altamente desejáveis. O diagnóstico da gonorreia é



Arquivo cedido

feito muito pelo quadro clínico do paciente. Então, ainda temos essa dificuldade de ter uma avaliação mais precisa. Não conseguimos ainda fazer esse teste de sensibilidade da bactéria aos antibióticos, essa

é uma questão que também precisa ser resolvida para o futuro, mas ter uma nova opção de tratamento oral de dose única vai ajudar bastante.

VALÉRIA PAES, médica infectologista do Sírio-Libanês, em Brasília

— muitas vezes se explica pela adesão. Uma abordagem inalcançável ou que exige retorno para injeção terá maior perda de efetividade. A dose única oral minimiza perdas por não comparecimento ou administração incorreta, o que se traduz em maior probabilidade de cura na população real.”

Atualmente, a zoliflodacina aguarda aprovação da agência regulatória dos Estados Unidos, a Food and Drug

Administration (FDA). Os autores afirmam que, se aprovada, ela poderá melhorar significativamente os esforços globais para controlar infecções por gonorreia resistentes a medicamentos, apoiar o cuidado liderado pela comunidade e proteger a saúde reprodutiva de milhões de pessoas, já que a condição pode causar infertilidade tanto em homens quanto em mulheres. (Isabella Almeida)