



Terapia Gênica

Entrevista concedida a
Evanildo da Silveira

Perspectivas atuais no Brasil e no Mundo

O desenvolvimento pioneiro da vacina contra a varíola, feito por Edward Jenner (1749-1823), em 1796, marcou, com grande sucesso, o início de uma nova era para a medicina moderna. Desde então, a vacinação, ou imunoprofilaxia, tornou-se a medida mais eficiente e menos dispendiosa de evitar doenças infecciosas. Provas disso são a erradicação da varíola, o sucesso do programa de vacinação contra a poliomielite e a redução da morbidade e mortalidade causada por doenças infecciosas que ocorrem na infância.

Hoje, entretanto, apesar das vacinas existentes e dos esforços para o desenvolvimento de outras novas, o mundo assiste à dramática tendência de ressurgimento e expansão dos flagelos tradicionais que sempre afligiram a humanidade. Os fantasmas de doenças infecciosas tidas como extintas ou controladas ressurgem com força redobrada. É o caso, só para citar alguns, de males como dengue, hepatite, meningite, malária, esquistossomose e, um dos mais graves, a tuberculose. Não é à toa, portanto, que a Organização Mundial de Saúde (OMS) vem reiterando apelos para que todos os países adotem procedimentos severos de contenção dessas doenças epidêmicas, com especial atenção para a tuberculose. Paralelamente, intensifica-se a promoção de debates sobre as questões pertinentes e a adoção de medidas para a solução desses problemas.

Os dados são preocupantes. Segundo a OMS, em todo o mundo nascem por ano em torno de 130 milhões de crianças, das quais cerca de 12 milhões morrem com idades entre 0 e 14 anos. Dessas mortes, cerca de 9 milhões são causadas por doenças infecciosas, tais como as já citadas. O mais grave é que 3 milhões de mortes ocorrem por causa de doenças contra as quais já existem vacinas de uso rotineiro, como é o caso da tuberculose, da difteria, da coqueluche e do sarampo. Daí a importância fundamental do desenvolvimento de novas vacinas que evitem, num futuro próximo, o aumento descontrolado destas e de outras doenças infecciosas.

As vacinas têm como objetivo fundamental a imunização prévia do indivíduo, de modo que ele passe a responder rápida e eficientemente quando em contato com o agente infeccioso, evitando assim a ocorrência ou desenvolvimento da doença. No decorrer dos tempos, diversas estratégias foram utilizadas para o desenvolvimento de diferentes vacinas. As vacinas de primeira geração, surgidas no começo deste século, foram produzidas com microrganismos vivos e atenuados (como é o caso da vacina BCG

contra a tuberculose) ou mortos e inativados (como a vacina contra coqueluche ou tosse comprida). Contudo, a eficácia dessas vacinas ainda é muito questionada.

Na última década, os avanços na tecnologia de desenvolvimento de vacinas permitiu a introdução de novas estratégias para a obtenção e produção de antígenos, assim como melhoraram as formas de se administrar e apresentar esses antígenos para as células do sistema imunológico. Estas estratégias abriram caminho para inovações e para desenvolvimento de vacinas mais seguras, eficazes e polivalentes. Entre estas, estão as constituídas de antígenos purificados e provenientes de fontes naturais, sintéticas ou mesmo recombinantes, consideradas de segunda geração, como exemplo, a difteria. Mais recentemente ainda, surgiram as de terceira geração. São as vacinas gênicas ou de DNA, nas quais os genes ou fragmentos deles, que codificam antígenos potencialmente imunizantes, são carregados por plasmídeos de DNA.

O Centro de Pesquisa em Tuberculose da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), é um dos laboratórios que vem desenvolvendo essas vacinas gênicas. Para isso, há 9 anos, vem dedicando esforços no sentido de melhor entender as relações estabelecidas entre o parasita da tuberculose, o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, e o hospedeiro, no caso o homem. Os pesquisadores do Centro também investigam o papel dos componentes da parede celular e de produtos secretados pelas micobactérias na imunopatogenia da tuberculose, os mecanismos imunológicos responsáveis pelo controle da doença e os meios necessários para o desenvolvimento de uma nova vacina ou terapia gênica contra a tuberculose.

Para falar sobre este trabalho e a terapia gênica e suas perspectivas, a revista **Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento** entrevistou **Dr. Célio Lopes Silva**, professor titular de Imunologia e coordenador do Centro de Pesquisa em Tuberculose, da FMRP-USP. Silva, 47 anos, é farmacêutico, graduado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, em 1976. Fez mestrado e doutorado na área de Bioquímica no Instituto de Química da USP, livre-docência em microbiologia médica na FMRP-USP e pós-doutoramento em imunologia e biologia molecular no *National Institute for Medical Research*, na Inglaterra, entre 1989 e 1990. Entre outros cargos que exerceu, foi chefe do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia da FMRP-USP, entre 1994 e 1998.

BC&D - O que é terapia gênica?

Célio Silva - Terapia gênica, em seu termo mais amplo, significa o tratamento de doenças ou a correção de qualquer disfunção do organismo pela introdução de genes funcionais que substituam ou complementem aqueles defeituosos. Atualmente, o conceito de terapia gênica foi ampliado e inclui o tratamento de doenças infecciosas e do câncer. Nesses casos, a terapia tem como base a transferência de um pedaço do código genético do agente causador da doença para animais ou humanos. Aplicado por meio de injeção intramuscular, esse DNA, frequentemente associado a um plasmídeo, cria condições para a produção da proteína antigênica pelas próprias células do indivíduo inoculado. Essa estratégia é hoje a maior esperança para o combate não só do câncer como das doenças infecciosas, para as quais ainda não se tem tratamento ou prevenção segura, como herpes, Aids, malária, hepatite, esquistossomose, dengue e a tuberculose.

BC&D - Quais as perspectivas da terapia gênica e quais doenças podem ser tratadas com ela?

Célio Silva - As expectativas atuais indicam que a terapia gênica não se limitará somente a substituir ou corrigir genes defeituosos. Novas possibilidades terapêuticas dessa recente tecnologia estão sendo desenvolvidas, para permitir a liberação de proteínas que também controlem os níveis hormonais ou estimulem o sistema imunológico. A terapia gênica é a esperança de tratamento para um grande número de doenças até hoje consideradas incuráveis por métodos convencionais, que vão das hereditárias e degenerativas às diversas formas de câncer e doenças infecciosas. O ano 2000 já começa com um marco histórico para a ciência. Está previsto para este ano a apresentação da primeira versão do genoma humano – um quebra-cabeça gigantesco, que vai identificar os 130 mil genes do nosso organismo e mostrar como estão combinadas as suas 3 bilhões de bases químicas. Sem sombra de dúvida, é um fecho de ouro para a ciência no século XX. Com esse verdadeiro manual do nosso código genético, fruto de anos e anos de pesquisa em genética e informática, poderemos começar a entender o que somos,

por que cada um de nós é diferente de todos os outros e de que modo poderemos nos livrar de milhares de doenças genéticas, do câncer e de doenças infecciosas.

O genoma pronto abre um caminho novo e espetacular para a terapia gênica – a pesquisa médica passa a



ocorrer no nível das moléculas e genes. Computadores farão, com uma velocidade e precisão fantásticas, as análises, hoje impensáveis, dos genes e da estrutura de milhares de moléculas por eles codificadas. A terapia

“As expectativas atuais indicam que a terapia gênica não se limitará somente a substituir ou corrigir genes defeituosos. Novas possibilidades terapêuticas dessa recente tecnologia estão sendo desenvolvidas”

gênica será um recurso natural para curar muitas doenças, uma vez que os defeitos genéticos respondem por cerca de 20% da mortalidade infantil, 50% dos abortos e 80% dos casos de problemas mentais.

Não demorará muito tempo, para que cerca de 20 a 30 doenças hereditárias sejam decifradas pelo uso das informações do projeto genoma e muitas delas possam ser curadas pela terapia gênica. Essa lista deverá incluir diabetes, hemofilia, mal de Alzheimer, fibrose cística, distrofia muscular, mal de Huntington, certas formas de anemia, obesidade hereditária, alguns tipos de câncer e parte dos distúrbios cardiovascu-

lares. Além disso, certos tumores malignos poderão ser controlados num estágio inicial, permitindo ao seu portador levar uma vida praticamente normal.

BC&D - Há atualmente algum tratamento gênico sendo efetivamente empregado?

Célio Silva - Os primeiros testes da terapia genética no mundo começaram há dez anos. Desde então, cerca de 4.000 pacientes foram submetidos ao tratamento – 75% deles nos Estados Unidos. Cerca de 250 testes foram realizados em portadores de vários tipos de câncer – no seio, ovário, próstata, pele, fígado e cérebro -, mas ainda com poucos os resultados significativos.

Digno de nota, no entanto, é um estudo recente publicado na revista “Science”, no qual a terapia gênica reverteu os efeitos de uma doença hereditária sem a ajuda de nenhuma droga. Duas crianças que sofriam de uma doença chamada imunodeficiência combinada grave ligada ao cromossomo X (SCID, na sigla em inglês), foram tratadas com sucesso. Pacientes que sofrem de SCID são obrigados a viver em ambientes completamente isolados, pois o sistema imunológico é incapaz de defender o corpo de infecções. Nesse estudo, os cientistas retiraram das crianças afetadas células primordiais da medula óssea. Essas células, que ainda não se especializaram, são capazes de dar origem a outras células do corpo. Elas foram, então, incubadas em placas de cultura com vírus inofensivo, que continha o gene que produzia corretamente a proteína defeituosa. Essa proteína funciona como um sinal para que as células de defesa se desenvolvam, cresçam e se espalhem pelo corpo, destruindo os agentes invasores. Depois de três dias infectando as células com os vírus, os pesquisadores selecionaram as células transformadas e as transplantaram de volta nas crianças. Novas células contendo a versão correta do gene foram identificadas 15 dias após o transplante e as crianças foram capazes de responder a vários estímulos imunológicos.

BC&D - Voltando ao problema da tuberculose, como vem sendo feito o controle dessa doença?

Célio Silva - Atualmente, o controle da tuberculose é feito preventivamente em

diversas partes do mundo pela utilização da vacina BCG. O BCG foi obtido entre 1906 e 1919 pela atenuação de uma cepa de *Mycobacterium bovis* por passagens sucessivas em meios de cultura. Os bacilos atenuados nunca foram clonados, ou seja, não se originaram de uma única bactéria, o que diminuiria a diversidade genética dessa espécie, mas foram mesmo assim distribuídos pelo mundo inteiro e propagados sob diferentes condições de cultura para serem usados como vacina. Desde então, o número de vacinados já supera três bilhões, com um índice muito baixo de efeitos colaterais. Apesar de não se conhecer as bases moleculares da sua atenuação, não se tem notícia, após quase setenta anos de uso, de nenhuma evidência da sua reversão para a forma virulenta, em qualquer que seja o hospedeiro testado. A Organização Mundial de Saúde recomenda que todos os recém-nascidos sejam vacinados com o BCG ao nascimento, ou nos primeiros trinta dias após o nascimento. A imunização com essa vacina é obrigatória em vários países, inclusive no Brasil, onde se adotou a imunização intradérmica a partir de 1973, em substituição à administração oral vigente até então.

BC&D - Por que, então, há necessidade de uma nova vacina, se já existe a BCG?

Célio Silva - Porque, depois de vários estudos, verificou-se que a eficácia desta vacina variava de zero a 80% entre as diferentes populações do mundo submetidas ao teste. Várias razões tem sido propostas para explicar e entender estas diferenças observadas. Elas poderiam estar relacionadas com diversos fatores, como as diferenças nas preparações de BCG testadas, a virulência do bacilo da tuberculose em diversas regiões do mundo, diferenças genéticas e nutricionais dessas populações infectadas e, possivelmente, o emprego de diversas metodologias para coleta dos dados e análise dos resultados. Dados atuais e relevantes mostram ainda que o BCG já foi detectado em pacientes infectados pelo vírus da Aids e que o uso desta vacina impede o emprego subsequente de testes de sensibilidade cutânea para detectar a tuberculose-infeção. Também não se sabe ao certo

ainda, porque em contraste com o BCG viável, o BCG morto ou os antígenos purificados conferem pouca proteção imunológica, mesmo quando inoculados em altas concentrações e ou juntamente com adjuvantes. Por esses motivos tem-se evitado em diversas partes do mundo, como nos EUA, a utilização do BCG, sendo que uma série de pesquisas estão em desenvolvimento para se encontrar uma vacina substituta.

BC&D - Quer dizer, sem uma nova vacina, não há como controlar a doença?

“Até o momento, não há perspectivas de como eliminar o bacilo do grande número de indivíduos infectados, que representam quase um terço da população mundial”

Célio Silva - Até o momento, não há perspectivas de como eliminar o bacilo do grande número de indivíduos infectados, que representam quase um terço da população mundial. Mesmo que uma nova vacina venha a ser desenvolvida contra essa doença, dificilmente ela impedirá o aparecimento do agravo nessas pessoas já infectadas, cerca de 2 bilhões de pessoas.

BC&D - Como age o bacilo da tuberculose?

Célio Silva - O bacilo se aloja mais freqüentemente no pulmão, por tempo indefinido, mas pode infectar outros órgãos do corpo humano, permanecendo contido pelas células de defesa do organismo. Em decorrência da diminuição da resistência orgânica (desnutrição, subnutrição, stress ou associação de outras doenças), tende a se reproduzir intensamente e pode provocar a morte, caso não seja tratado devidamente. A partir dessa fase de reprodução, considera-se instalada a doença, podendo ocorrer a contaminação de terceiros. A doença pode provocar graves lesões, que perduram após o extermínio do bacilo, causando

grande sofrimento ao paciente. Desenha-se, então, um quadro de aumento da letalidade da tuberculose, que precisa ser equacionado com rapidez nos próximos anos.

BC&D - Qual seria, então, a solução?

Célio Silva - É preciso desenvolver um modelo adequado de combate ou controle da tuberculose. Isso é uma necessidade premente. Será impossível uma reversão na expansão da disseminação da doença se não for estabelecido um modelo otimizador dos esforços necessários para buscar o controle do mal. Creio que, nesse contexto, a utilização de vacina de DNA, conforme proposto recentemente pelo nosso Centro de Pesquisa em Tuberculose, pode colaborar, num futuro próximo, para ajudar a controlar a tuberculose.

BC&D - Em síntese, o que é uma vacina de DNA?

Célio Silva - Antes de responder, é preciso explicar que as vacinas podem ser apresentadas em diferentes formas para induzir uma resposta imunológica específica e proteger contra doenças infecciosas. Elas podem ser baseadas em microrganismos vivos atenuados, como a BCG, extratos de microrganismos, proteínas nativas ou proteínas recombinantes. Além das formas já disponíveis, encontram-se em estágio experimental as vacinas à base de peptídeos, as que utilizam microrganismos vivos recombinantes como carreadores de antígenos e as vacinas de DNA. A vacina de DNA é, portanto, a mais recente forma idealizada para a apresentação de antígenos para o sistema imunológico, que veio revolucionar o campo da vacinologia. O processo é relativamente simples. Uma vez descoberta qual a proteína do agente patogênico que desperta uma boa resposta imunológica nos animais ou indivíduos vacinados, faz-se uma clonagem do gene responsável pela sua síntese. O gene isolado, deve ser acoplado a um plasmídeo para facilitar o reconhecimento desse gene pelas células após a vacinação.

BC&D - O que é um plasmídeo?

Célio Silva - Os plasmídeos usados em vacinas gênicas são seqüências específicas de DNA, que são importantes para o reconhecimento e expressão gênica em células de mamíferos e outras bactérias. Além disso, eles contêm outras seqüências de DNA chamadas de promotores, essenciais para processos de transcrição e tradução.

BC&D - Como o pedaço do código genético do agente causador da doença é levado para dentro das células do indivíduo inoculado (o doente)?

Célio Silva - O processo da vacinação dá-se de várias maneiras. A mais usual é a introdução direta do DNA por injeção intramuscular. Este tipo de vacina apresenta uma grande vantagem, pois fornece para o indivíduo vacinado a informação genética necessária para que ele fabrique o antígeno dentro de suas próprias células, e com todas as características importantes para geração de uma boa proteção imunológica. Isso sem os efeitos colaterais, que podem ser gerados quando são introduzidos patógenos (microorganismos causadores de doenças) para vacinação. As vacinas de DNA, por estimularem tanto a resposta imune humoral (produção de anticorpos) quanto a celular (estimulação de linfócitos T CD4 auxiliares e T CD8 citotóxicos), podem ser usadas na prevenção de qualquer organismo de origem parasitária, viral, fúngica ou bacteriana.

BC&D - O que ocorre dentro dessa célula?

Célio Silva - Após imunização por via intramuscular, o material genético do patógeno é incorporado às células musculares (miócitos) ou mononucleares, como os macrófagos ou células dendríticas, que são células apresentadoras de antígenos para o sistema imunológico. As partículas de DNA, que forem endocitadas pelas células no sítio da inoculação, permanecem no núcleo celular sem ocorrer incorporação ao genoma da célula hospedeira. A não incorporação do DNA da vacina ao genoma é condição funda-

mental para que não ocorra mutações no indivíduo vacinado. As vias metabólicas da célula hospedeira são utilizadas para os processos de transcrição do DNA inoculado, e em seguida o RNA mensageiro é traduzido para que ocorra a síntese do antígeno proteico relacionado ao agente infeccioso. Este processo ocorre de forma muito semelhante àquele observado nas replicações virais. Os antígenos

“O custo de produção das vacinas gênicas é significativamente menor do que o custo de produção das vacinas recombinantes, peptídeos sintéticos e outras. Essa vacina pode ser obtida em um único processo de purificação e pode ser estocada como sedimento seco e à temperatura ambiente, sendo que, no momento da administração, é necessário somente a adição de pequena quantidade de água. Estas condições trazem vantagens econômicas para o estabelecimento de amplos programas de imunização em regiões de difícil acesso”

expressados endogenamente são processados pelas células apresentadoras de antígenos e os fragmentos resultantes ligados com moléculas complexas de histocompatibilidade, são apresentados na superfície celular, para o reconhecimento e ativação específica de linfócitos T CD8 citotóxicos ou T CD4 auxiliares. As vacinas de DNA são, portanto, capazes de induzir ambos os tipos de imunidade protetora, humoral e celular, com estimulação tanto de linfócitos T CD4 como de T CD8 citotóxicos, sem o risco associado às vacinas de organismos vivos.

BC&D - Quais as vantagens das vacinas gênicas em relação às vacinas clássicas?

Célio Silva - As vacinas gênicas, além da imunidade humoral e celular específica, oferecem vantagens adicionais em relação às vacinas clássicas. Nelas, a síntese dos antígenos endógenos ocorre com características estruturais muito semelhantes à molécula nativa sintetizada pelo patógeno, criando fragmentos proteicos de conformação apropriada e necessários para indução de uma resposta imunológica mais efetiva. A imunidade adquirida persiste por longo período de tempo, devido à constante produção do antígeno dentro da célula hospedeira e à capacidade destes estimularem linfócitos de memória imunológica. No plasmídeo contendo o gene do agente infeccioso pode-se clonar outros genes, como por exemplo, os de componentes estimuladores do sistema imunológico (IL-2, IL-12 e IFN-gama) que auxiliam no processo de reconhecimento antigênico entre as células apresentadoras de antígenos e os linfócitos.

Em suma, os resultados foram muito bons. Os testes em animais com essa terapia gênica mostrou que ela é segura, eficaz, pode ser dada em uma única dose, estimula amplamente a resposta imunológica e tem efeito protetor duradouro. Além disso, o custo de produção em larga escala é baixo e são estáveis à temperatura ambiente. Todos esses fatores facilitam o transporte, a distribuição e o estabelecimento de amplos programas de imunização e tratamento em regiões de difícil acesso e absolutamente desejáveis no âmbito da realidade brasileira e de outros países pobres.

BC&D - Em termos econômicos, qual custa menos para ser produzida?

Célio Silva - A de DNA, sem dúvida. O custo de produção das vacinas gênicas é significativamente menor do que o custo de produção das vacinas recombinantes, peptídeos sintéticos e outras. Essa vacina pode ser obtida em um único processo de purificação e pode ser estocada como sedimento seco e à temperatura ambiente, sendo que no momento da administração é necessário somente a adição de pequena quantidade de água. Estas condições trazem vantagens econômicas para o estabelecimento de amplos progra-

mas de imunizações em regiões de difícil acesso.

BC&D - Porque terapia e não prevenção para a tuberculose?

Célio Silva - Principalmente, pelo fato de, que entre um terço e metade da população mundial já estar infectada com o bacilo da tuberculose. Em torno de 5 a 10 % desses indivíduos desenvolvem a doença. Nessas condições, porque usaríamos uma vacina somente preventiva se 2 bilhões de pessoas no mundo já estão infectadas? O negócio agora é tratar os infectados e os doentes, que somam 8 milhões de novos casos por ano. Por isso, em vez de usar a vacina de DNA como preventiva da infecção, os trabalhos do nosso grupo foram direcionados visando o uso dessa mesma vacina no combate direto à infecção já estabelecida, como se fosse um agente terapêutico ou uma droga antimicobacteriana.

BC&D - Quais são os métodos e os vetores usados na terapia gênica?

Célio Silva - Essa é uma questão de relevada importância no uso da terapia gênica. Um vetor ideal seria aquele que pudesse acomodar uma molécula de DNA bastante grande, ser facilmente produzido e direcionado para tipos específicos de células e não permitisse replicação autônoma do DNA, além de garantir uma expressão gênica a longo prazo, não fosse tóxico e não induzisse reações auto-ímmunes nos hospedeiros. Esse vetor ainda não existe e nenhum dos sistemas carreadores de DNA atualmente disponíveis para transferência gênica *in vivo* é perfeito com respeito à maioria desses pontos. Atualmente, a transferência de genes utiliza DNA plasmidial, DNA plasmidial complexado a outros carreadores, vetores retrovirais, vetores adenovirais e vetores baseados no vírus adeno-associado. Com exceção do DNA plasmidial, os outros sistemas carreadores apresentam desvantagens porque são imunogênicos, requerem células em divisão, apresentam riscos de mutagênese insercional, risco de reversão para o tipo selvagem, inativação pelo sistema complemento, além de não serem indicados para pessoas com baixa resposta imunológica e apresentarem baixos títulos virais e baixa taxa de entrega do DNA *in vitro*.

BC&D - Mesmo com tantos proble-

mas para se desenvolver uma vacina de DNA, há razão para otimismo quanto ao sucesso da terapia gênica?

Célio Silva - A terapia genética recebeu muitas críticas a partir do ano passado, quando um paciente norte-americano, Jesse Gelsinger, de 18 anos, morreu durante um estudo feito pela Universidade da Pensilvânia. Apesar da incerteza que paira sobre o método, a terapia genética não sofrerá interrupções e promete ser a grande arma para o combate a diversas doenças, ainda hoje incuráveis.

“Entre um terço e metade da população mundial já está infectada com o bacilo da tuberculose. Em torno de 5 a 10 % desses indivíduos desenvolvem a doença. Nessas condições, porque usaríamos uma vacina somente preventiva se 2 bilhões de pessoas no mundo já estão infectadas? O negócio agora é tratar os infectados e os doentes, que somam 8 milhões de novos casos por ano”

BC&D - Qual a importância que o uso da terapia gênica poderia ter para controlar a tuberculose?

Célio Silva - É enorme. Segundo a Organização Mundial de Saúde a tuberculose é um flagelo milenar. Para entender a importância do nosso trabalho, é preciso conhecer um pouco da história dessa e do impacto que ela teve e tem sobre o mundo. O conhecimento da dinâmica dessa doença tem como marco a identificação do bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, por Robert Koch, em 1882. No passado, a doença foi disseminada pelos fluxos migratórios ou em decorrência das guerras e da colonização das novas terras descobertas a partir do século XV. Antes dos antibióticos, o tratamento da tuberculose era precário, com

elevada taxa de mortes dos indivíduos afetados. O advento da quimioterapia, baseada nos antibióticos, com índice esperado de cura de até 95% dos casos, originou a euforia pela possível erradicação definitiva da chamada *peste branca*. No entanto, ainda hoje temos 3 milhões de mortes anuais, 8 milhões de novos casos a cada ano, cerca de 2 bilhões de pessoas infectadas no mundo. Para piorar a situação, as especificidades dessa doença, frequentemente associadas à pobreza, mudaram o quadro de euforia para um cenário de recrudescimento do flagelo, inclusive indicando perspectivas sombrias se não forem tomadas medidas adequadas para o controle do problema. Como se não bastasse, essa situação agrava-se com o aparecimento de bacilos resistentes às drogas habituais, resultado, na maioria das vezes, de tratamentos irregulares ou abandonados antes do tempo. A espiral de agravamento do problema pode ser revertida, desde que sejam tomadas medidas urgentes e inovadoras em várias frentes, como essa de terapia gênica patrocinada pelo nosso Centro de Pesquisa.

BC&D - Quantas pessoas compõem o grupo e de quais áreas são elas?

Célio Silva - O projeto desenvolvido pelo grupo contou, até agora, com equipe multidisciplinar composta de especialistas nacionais e internacionais das áreas de imunologia, biologia molecular, bioquímica, genética, microbiologia e tecnologia farmacêutica. Além disso, foi fundamental a participação de alunos de Pós-graduação para: mostrar a eficácia da vacina e da terapia gênica; contribuir para o entendimento dos mecanismos imunes efetores responsáveis pelo controle da infecção e da doença; melhor compreender a imunopatologia da tuberculose, tanto animal quanto humana; introduzir e aperfeiçoar novos métodos de administração da vacina e da terapia gênica, para potencializar às suas eficiências, procurar novos adjuvantes, e proporcionar um ambiente propício para treinamento, debates e formação de recursos humanos em áreas multidisciplinares. Os benefícios práticos e estratégicos resultantes do desenvolvimento dessa vacina com atividade terapêutica são inúmeros e pode contribuir até mesmo com a erradicação da tuberculose no mundo, segundo o editorial publicado por Barry Bloom, na revista *Nature Medicine* (1999, 5: 872-874) a respeito da recente descoberta.