

*International Lunch Forum AHA/SBC*

*Apresentação do*

***Grupo de Pesquisa em Cardiologia Molecular e Celular, a  
convite da American Heart Association em seu Annual  
Meeting 2011,***

*a propósito do trabalho selecionado com o título:*

**Intramyocardial transthoracic transplantation  
of bone marrow mononuclear cells for non-  
ischemic dilated cardiomyopathy is not  
associated with improvement of heart function  
evaluated by cardiac resonance imaging**



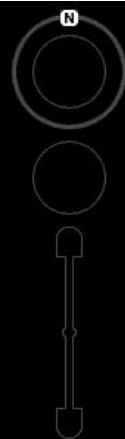
Fundação Universitária de Cardiologia  
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul



# Intramyocardial transthoracic transplantation of bone marrow mononuclear cells for non-ischemic dilated cardiomyopathy is not associated with improvement of heart function evaluated by cardiac resonance imaging

Roberto T. Sant'Anna, James Fracasso, Felipe H. Valle, Iran Castro, Nance B. Nardi, Mauricio B. Marques, João Ricardo M. Sant'Anna, Paulo L. Prates, Ivo A. Nesralla, Renato A.K. Kalil

## AHA 2011



© 2010 Tele Atlas  
© 2010 Google  
US Dept of State Geographer  
© 2010 Europa Technologies



**FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA  
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RS**

Av. Princesa Isabel, 395 – Porto Alegre - RS – Brasil  
Telefone: (51) 3230 3600



[www.cardiologia.org.br](http://www.cardiologia.org.br)

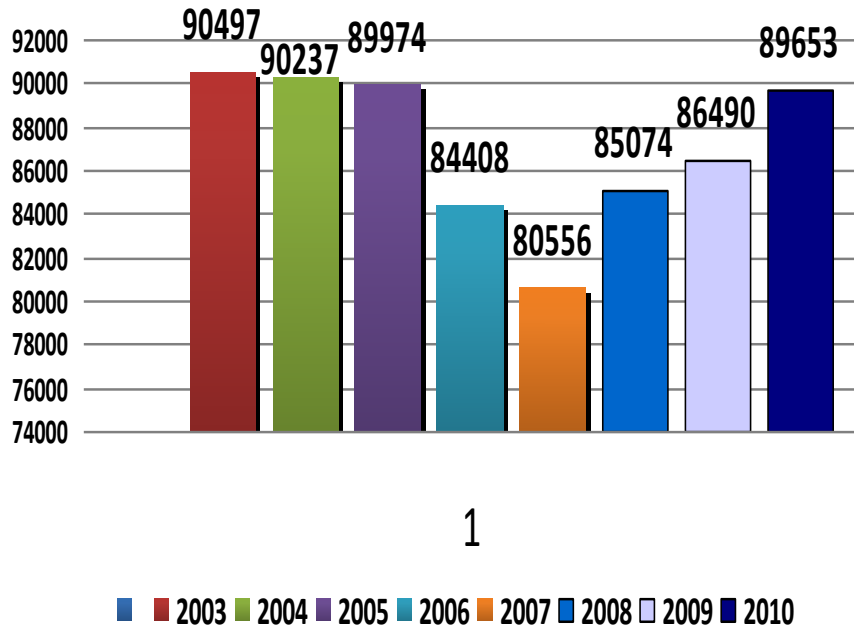
**Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul**



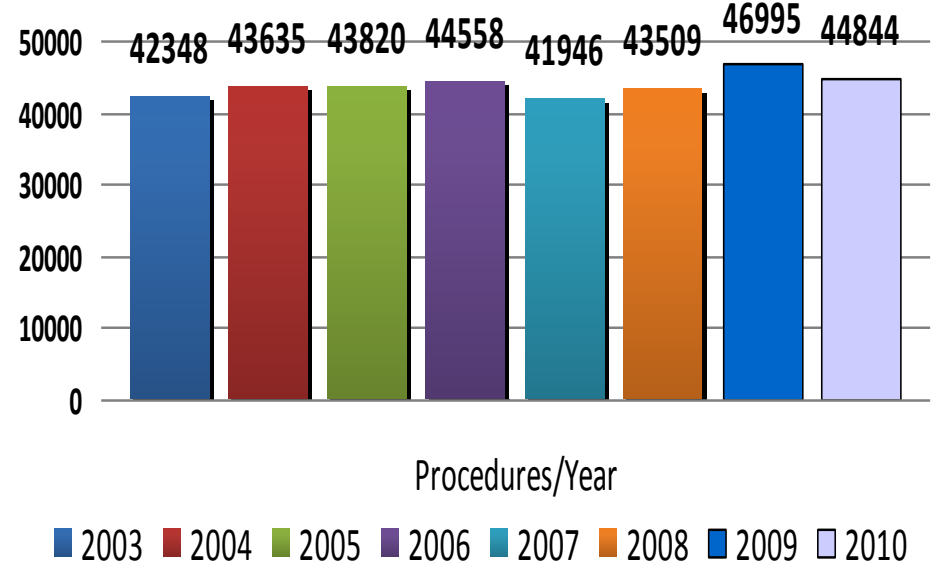
# Cardiovascular Surgery



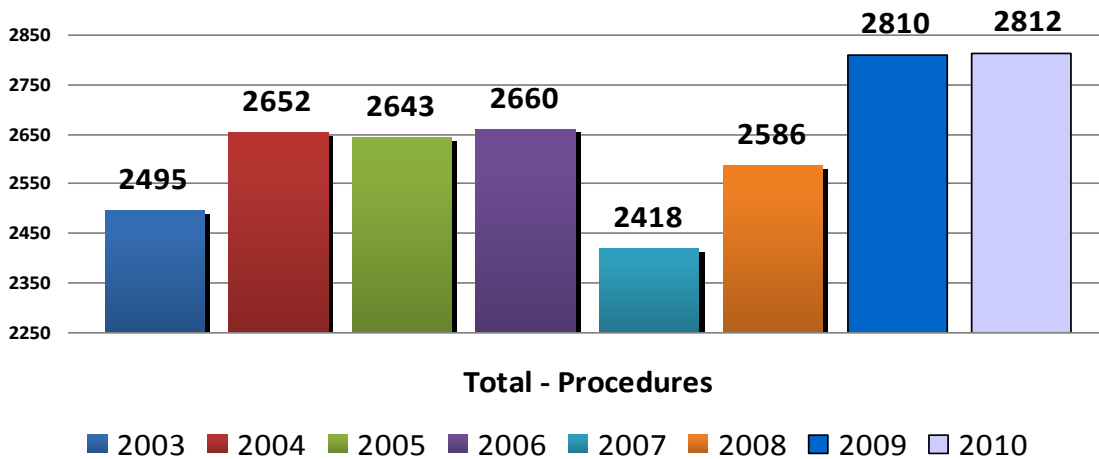
## Outpatient Clinic



## Emergency Room



## Surgical Procedures



# Supplement to Circulation

Volume 96, Number 8 October 21, 1997

Abstracts From the 70th Scientific Session  
Orange County Convention Center  
Orlando, Florida  
November 9–12, 1997

## Clinical Investigation and Reports

### Phase 1/2 Placebo-Controlled, Double-Blind, Dose-Escalating Trial of Myocardial Vascular Endothelial Growth Factor 2 Gene Transfer by Catheter Delivery in Patients With Chronic Myocardial Ischemia

Douglas W. Losordo, MD\*; Peter R. Vale, MD\*; Robert C. Hendel, MD; Charles E. Milliken, MS; F. David Fortuin, MD; Nancie Cummings, RN; Richard A. Schatz, MD; Takayuki Asahara, MD; Jeffrey M. Isner, MD; Richard E. Kuntz, MD

**Background**—This phase 1/2 study investigated the safety of percutaneous catheter-based gene transfer of naked plasmid DNA encoding for vascular endothelial growth factor 2 (phVEGF2) to left ventricular (LV) myocardium in a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study of inoperable patients with class III or IV angina.

**Methods and Results**—A steerable deflectable 8F catheter with a 27-gauge needle at its distal tip was advanced percutaneously to the endocardial surface of the LV in 19 patients (age, 61±2 years) with chronic myocardial ischemia who were not candidates for conventional revascularization. Patients were randomized in a double-blind fashion to receive 6 injections (total volume, 6.0 mL) of placebo or phVEGF2 in doses of 200 µg (n=9), 800 µg (n=9), or 2000 µg (n=1) guided by LV electromechanical (NOGA) mapping with a gene-to-placebo ratio of 2:1. A total of 114 LV injections were delivered and caused no hemodynamic alterations, sustained ventricular arrhythmias, ECG evidence of infarction, or ventricular perforation. End-point analysis at 12 weeks disclosed a statistically significant improvement in Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina class in phVEGF2-treated versus placebo-treated patients (−1.3 versus −0.1, *P*=0.04). Remaining efficacy endpoints—including change in exercise duration (91.8 versus 3.9 seconds), functional improvement by ≥2 CCS classes (9 of 12 versus 1 of 6), and Seattle Angina Questionnaire data—all showed strong trends favoring efficacy of phVEGF2 versus placebo treatment.

**Conclusions**—This phase 1/2, double-blind, randomized trial provides preliminary data that support safety of phVEGF2 catheter-mediated myocardial gene transfer. The statistically significant reduction in anginal class and strong positive trends for remaining endpoints suggest that a larger phase 2/3 trial is warranted. (*Circulation*. 2002;105:2012-2018.)

### Can Cellular Transplantation Improve Function in Doxorubicin-Induced Heart Failure?

Marcio Scorsin, Hopital Lariboisiere, Paris France; Albert A Hagege, INSERM Network 4R009B, Paris France; Isabelle Dolizy, Hopital Lariboisiere, Paris France; Nicolas Mirochnik, INSERM Network 4R009B, Paris France; Françoise Marotte, Hopital Lariboisiere, Paris France; Marc Le Bert, College De France U114, Paris France; Jane-lise Samuel, Lydie Rappaport, Philippe Menasche, Hopital Lariboisiere, Paris France

Transplantation of fetal cardiomyocytes (CM) has been shown to improve function of regionally infarcted myocardium but its effects on global heart failure are still unknown. Heart failure was induced in mice by intraperitoneal injection of doxorubicin (2mg/kg twice a week over 4 weeks). One week after the end of treatment, LV function was assessed by 2D-targeted M-Mode

## Clinical Cardiology:

Samuel A. Levine Young Investigator Award:  
Sunday Afternoon  
Convention Center Room 307A-B  
Abstracts 171 - 175

### Evidence of Therapeutic Angiogenesis in Patients with Critical Limb Ischemia after Intramuscular phVEGF<sub>165</sub> Gene Transfer

171  
S Baumgartner, Ann M Pieczek, Richard Blair, Orit Manor, Kenneth Walsh, Jeffrey M Isner, Elizabeth's Medical Center, Boston, MA

The purpose of this study is to investigate the hypothesis that intramuscular gene transfer of naked DNA encoding the endothelial cell mitogen, vascular endothelial growth factor (VEGF), would promote collateral vessel development and thereby enhance lower extremity perfusion in

Foto de miocárdio canino após  
injeção de

# Experimental Model of Gene Transfection in Healthy Canine Myocardium. Perspectives of Gene Therapy for Ischemic Heart Disease

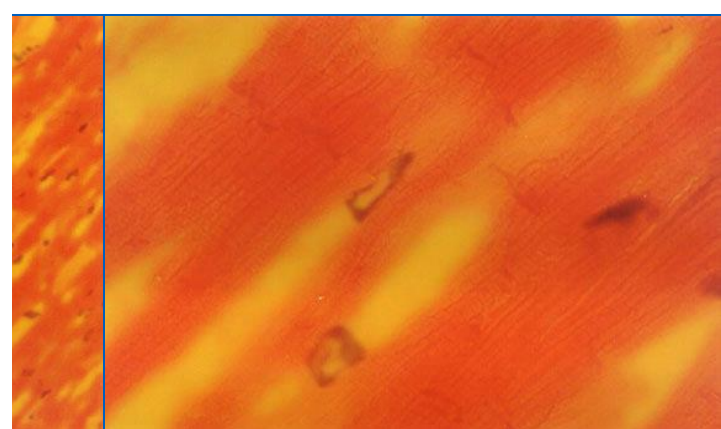
Renato A. K. Kalil, Leonardo A. K. Teixeira, Eduardo T. Mastalir, Paulo Moreno,  
Cecília H. Fricke, Nance B. Nardi

Porto Alegre, RS - Brazil

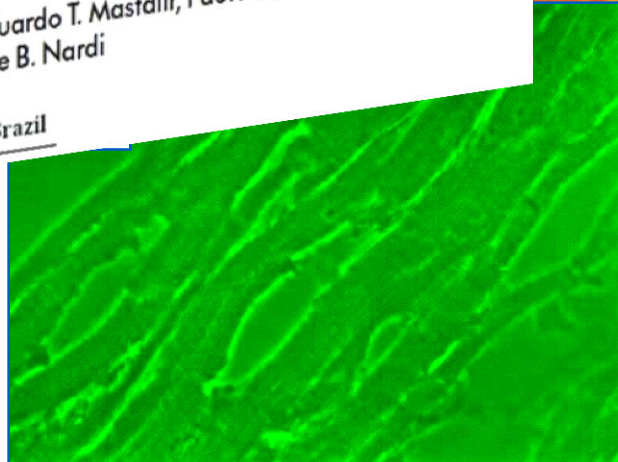
miocárdica após  
injeção de solução salina.

**C e D:** Fotos de microscopia de contraste de fase (C - solução salina e D solução com pREGF) (1000x). E e F: Fotos de microscopia de fluorescência (E - solução salina e F - solução com pREGFP) (1000x). Observe que as células transfectadas com o plasmídeo pREGFP (D e F) expressam o gene EGFP (setas).

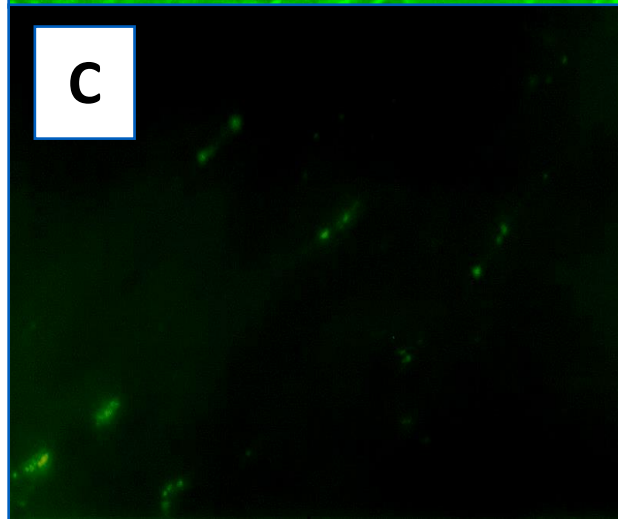
Arq Bras Cardiol 2002;9:228-32



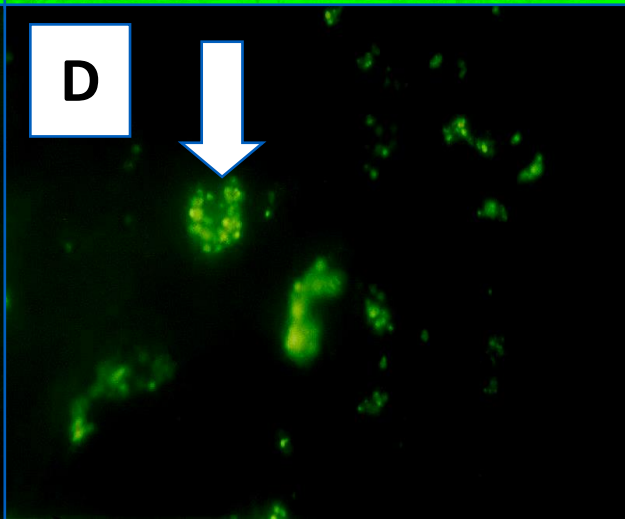
**B**



**C**



**D**



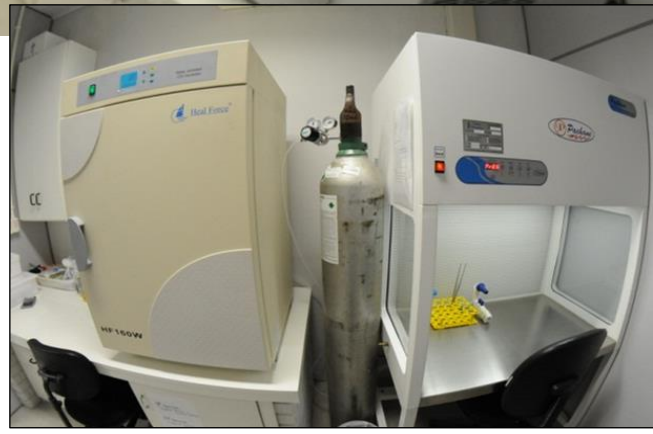


# Molecular and Cell Cardiology Laboratory 2006

(to support cell & gene therapy protocols)



LCMC-Lab. de Cardiologia Molecular Celular



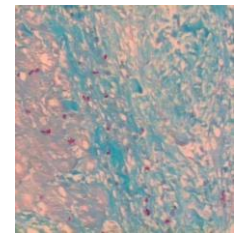
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação



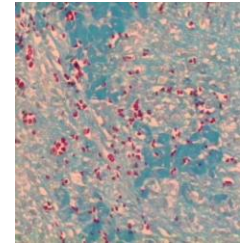
# Gene therapy with VEGF 165 for angiogenesis in experimental acute myocardial infarction

*Terapia gênica com VEGF 165 para angiogênese no infarto agudo do miocárdio experimental*

Roberto T. SANT'ANNA, Renato A. K. KALIL<sup>1</sup>, Paulo MORENO<sup>1</sup>, Luiz C. J. ANFLOR<sup>1</sup>, Daniel L.C. CORREA<sup>1</sup>, Roberto LUDWIG<sup>1</sup>, Marinez B. BARRA<sup>1</sup>, Eduardo A. SILVA<sup>2</sup>, Nance NARDI<sup>2</sup>, João Ricardo M. SANT'ANNA<sup>1</sup>, Paulo R. PRATES<sup>1</sup>, Ivo A. NESRALLA<sup>1</sup>



Control



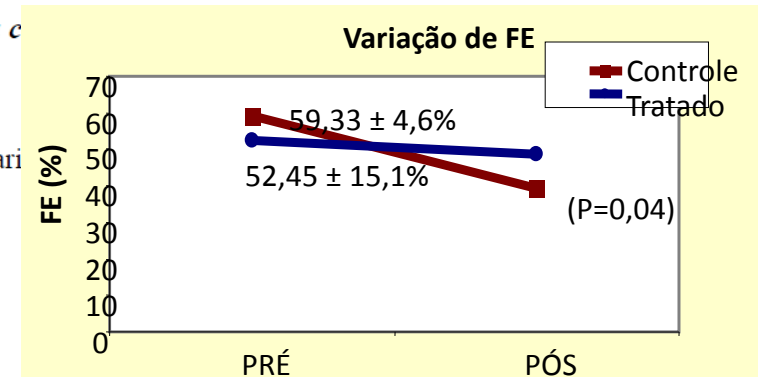
VEGF165

## Efeito da angiogênese terapêutica com VEGF<sub>165</sub> sobre a função ventricular em infarto do miocárdio crônico

*Effects of therapeutic angiogenesis with plasmid VEGF<sub>165</sub> on ventricular function in a rat model of chronic myocardial infarction*

Ana Paula FURLANI<sup>1</sup>, Renato A. K. KALIL<sup>2</sup>, Iran CASTRO<sup>3</sup>, Andrés CAÑEDO-DELGADO<sup>4</sup>, Mariângela B. BARRA<sup>1</sup>, Paulo Roberto PRATES<sup>6</sup>, Roberto T. SANT'ANNA<sup>1</sup>, Ivo A. NESRALLA<sup>7</sup>

*Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24(2): 143-149*



**LVEF pre and 14 days post VEGF165 injection**

# **Clinical Trial 2004**

## **GENE THERAPY INDUCED ANGIOGENESIS FOR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE**

**(REVASCULARIZAÇÃO MIOCÁRDICA POR ANGIOGÊNESE INDUZIDA POR TERAPIA GÊNICA NA CARDIOPATIA ISQUÊMICA)**

***Renato A. K. Kalil (Pesquisador principal)***  
***Nance B. Nardi (Pesquisadora Principal)***  
***Flávia Helena da Silva***  
***José Artur Bogo Chies***  
***Luisa Maria Gomes de Macedo Braga***  
***João Ricardo Michielin Sant'Anna***  
***Ivo Abrahão Nesralla***  
***Paulo Roberto Lunardi Prates***  
***Iran Castro***  
***Andrés Delgado Cañedo***  
***Imarilde Giusti***  
***James Fracasso***  
***Roberto Tofani Sant'Anna***  
***Ana Paula Furlani***  
***Eduardo Montagner Dias***

**Apoio: CNPq e FAPERGS**

**Aprovado CONEP 2007**

**CTNBio 2008**

**ClinicalTrials.gov**

**#NCT00744315**

**Rede de Terapia Gênica**

**Institutos do Milênio, CNPq**

**Coordenador:  
Rafael Linden, RJ**



Fundação Universitária de Cardiologia



# Poster Presentation AHA 2011, Orlando



## HIGH DOSES OF VEGF<sub>165</sub> GENE THERAPY FOR PATIENTS WITH INOPERABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND REFRACTORY ANGINA: 1-YEAR FOLLOW-UP FROM A PHASE I/II CLINICAL TRIAL

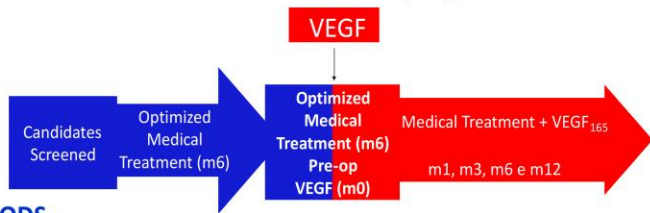
Clarissa G. Rodrigues, Roberto T. Sant'Anna, Bruna Eibel, Felipe B. Salles, Imarilde I. Giusti, Nance B. Nardi, Sang W. Han, Eduardo Ludwig, Gabriel Grossman, Maurício B. Marques, Melissa M. Markoski, João Ricardo M. Sant'Anna, Paulo R. Prates, Ivo A. Nesralla, Renato A. K. Kalil

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC) - Porto Alegre/Brazil



### OBJECTIVE

To assess the safety and feasibility and to evaluate the initial results, both clinical and on the myocardial perfusion, of gene therapy with 2000 µg of plasmid VEGF<sub>165</sub> in patients with advanced ischemic heart disease and refractory angina.

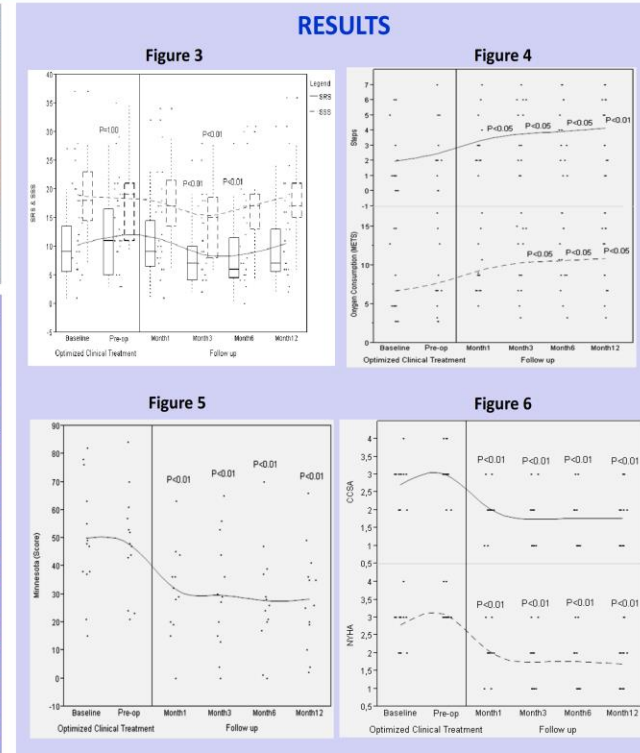
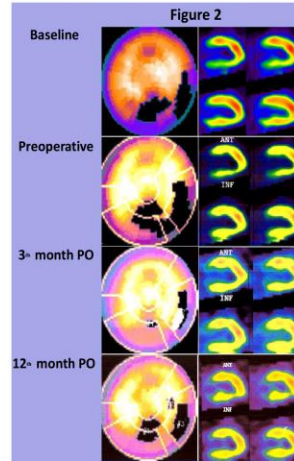
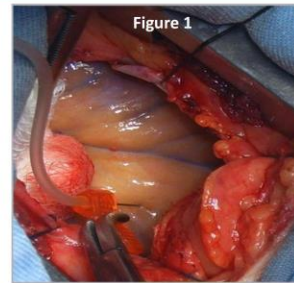


### METHODS

This was a Phase I/II, prospective, temporal-controlled series, clinical trial. Thirteen patients with refractory angina were selected from 134 candidates screened. The patients were maintained for a minimum of 6 months under optimized clinical management, then received transthoracic intramyocardial injections of 2000 µg plasmid VEGF<sub>165</sub> (figure 1). Patients were followed by single photon emission computed tomography (SPECT) Scans, treadmill tests, Minnesota Quality of Life Questionnaire (QOL) and New York Heart Association (NYHA) and Canadian Cardiovascular Society (CCS) angina classifications.

### RESULTS

There were no deaths, early or late. Ischemia scores throughout follow-up showed a transitory increase in myocardial perfusion (figure 2 and 3). As shown by the results in treadmill test (figure 4) and by the quality of life and angina and heart failure classification (figures 5 and 6, respectively). In conclusion, intramyocardial gene therapy demonstrated to be feasible and safe in this advanced ischemic cardiomyopathy patient sample.



Support: FAPERGS, CAPES, CNPq, FINEP



# Clinical Trial on Cell Therapy

Edital CT-Biotecnologia /MCT/CNPq/MS/SCTIE/DECIT  
Nº 24/2005 (Células-Tronco)

Projeto: Transplante Autólogo de Células-Tronco na  
Miocardiopatia Dilatada Não-Isquêmica

Processo nº.: 55.2402/2005.2

Coordenador: Renato A.K. Kalil

Instituições: Instituto de Cardiologia do RS / Fundação  
Universitária de Cardiologia [IC/FUC]



Depto. de Genética da Universidade Federal do RS  
[UFRGS]

Disciplina de Cardiologia da Fundação Faculdade  
Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre  
[FFFCMPA] - UFCSPA

Funding:

DECIT/SCTIE  
Ministério da Saúde



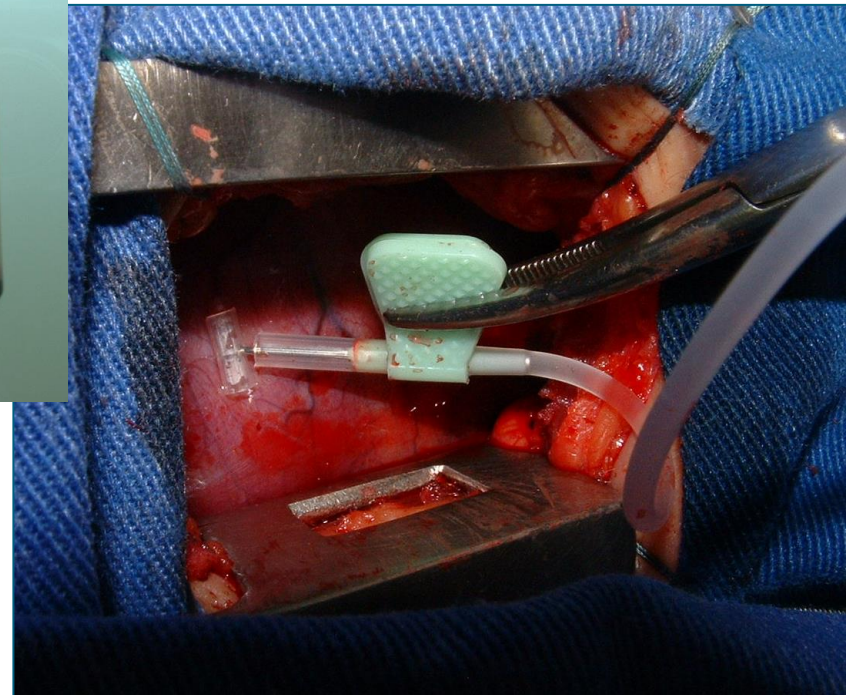
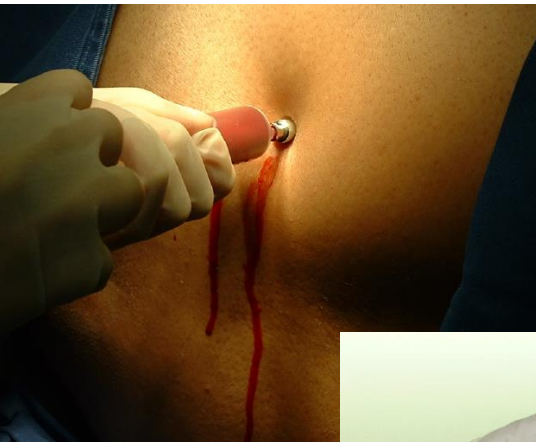
# Autologous transplantation of bone marrow mononuclear stem cells by mini-thoracotomy in dilated cardiomyopathy: technique and early results

*Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul (IC-RS), Fundação Universitária de Cardiologia (FUC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

- Renato Abdala Karam Kalil
- Daniele Ott
- Roberto Sant'Anna
- Eduardo Dias
- João Pedro Marques-Pereira
- Andrés Delgado-Cañedo
- Nance Beyer Nardi
- João Ricardo Michelin Sant'Anna
- Paulo Roberto Prates
- Ivo Nesralla

ORIGINAL ARTICLE

Sao Paulo Med J. 2008;126(2):75-81.





Fundação Universitária de Cardiologia  
Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul



# Intramyocardial transthoracic transplantation of bone marrow mononuclear cells for non-ischemic dilated cardiomyopathy is not associated with improvement of heart function evaluated by cardiac resonance imaging

Roberto T. Sant'Anna, James Fracasso, Felipe H. Valle, Iran Castro, Nance B. Nardi, Mauricio B. Marques, João Ricardo M. Sant'Anna, Paulo L. Prates, Ivo A. Nesralla, Renato A.K. Kalil

## AHA 2011

## Global Contractility Increment in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy After Free Wall-Only Intramyocardial Injection of Autologous Bone Marrow Mononuclear Cells: An Insight Over Stem Cells Clinical Mechanism of Action

Roberto T. Sant'Anna,\* Renato A. K. Kalil,\*† Angelo S. Preto Neto,\*† Fernando Pivatto Júnior,\*† James Fracasso,\* João R. M. Sant'Anna,\* Maurício Marques Melissa Markoski,\* Paulo R. Prates,\* Nance B. Nardi,\*‡ and Ivo A. Nesralla\*

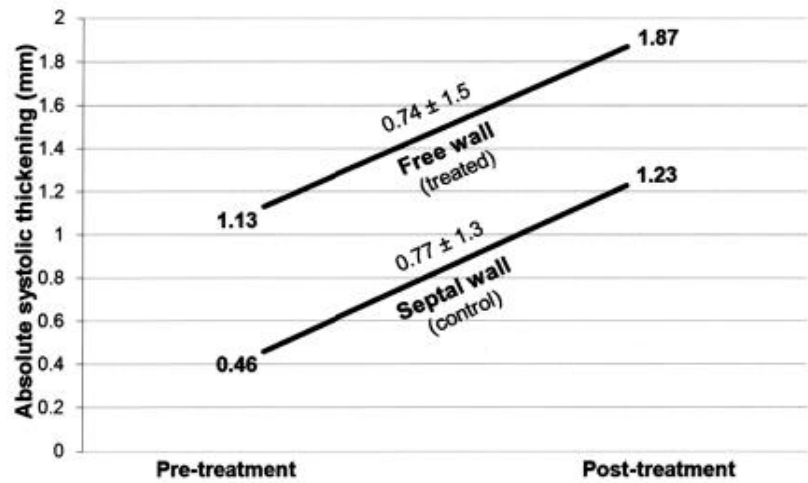
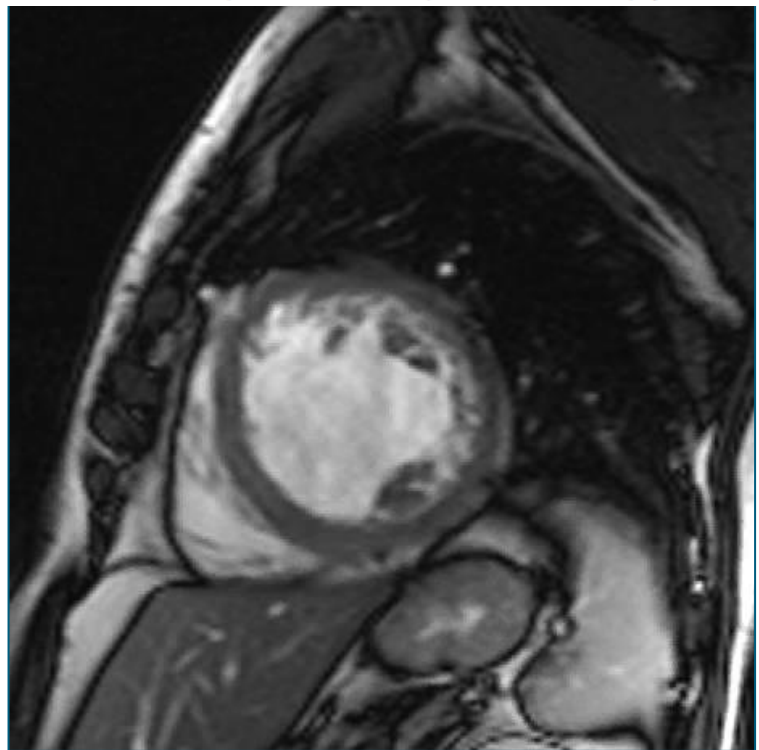
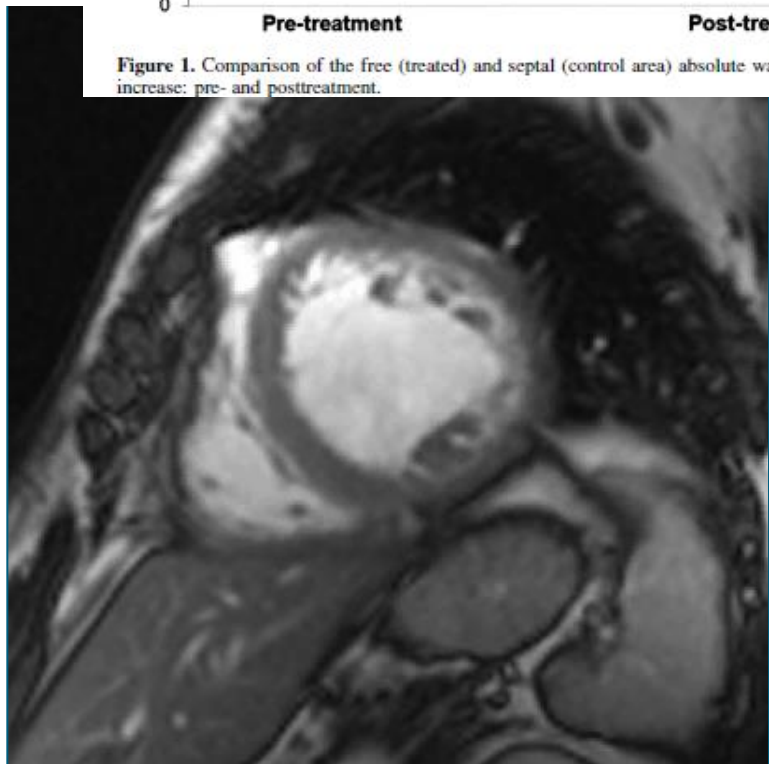


Figure 1. Comparison of the free (treated) and septal (control area) absolute wall thickness mean increase: pre- and posttreatment.



pre cell therapy



post cell therapy





# Fundação Universitária de Cardiologia Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul



TERÇA-FEIRA, 6 DE MAIO DE 2009  
ESTADO DE S. PAULO | VIDA & IA17

**SAÚDE**

SEGUNDA-FEIRA Educação  
TERÇA-FEIRA Saúde  
QUARTA-FEIRA Meio Ambiente  
QUINTA-FEIRA Ciência

**PESQUISA**

# DNA é usado para tratamento de pacientes com problema cardíaco

1º estudo clínico com terapia gênica no País busca recuperar áreas do coração com circulação comprometida

**Herica Escobar**

Está em curso no Rio Grande do Sul o primeiro teste clínico com terapia gênica do Brasil. Oito pacientes cardíacos receberam injeções de um vetor genético "programado" para estimular a revascularização de áreas com circulação comprometida (isquemia) do coração. Cada vetor — um anel de DNA chamado plasmídeo — contém uma cópia de um gene humano responsável pela síntese da proteína VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que comanda a formação de vasos sanguíneos.

Antecipativa de que a terapia melhoraria as funções cardíacas dos pacientes, induzindo a revascularização de áreas do músculo afetadas pelo déficit de irrigação. Os resultados são ainda muito preliminares, mas já indicam para adotar o comerciante Nelson Khalil, de 60 anos, que foi o primeiro a receber a injeção do plasmídeo, em 17 de março. "Não sei até que ponto isso é psicológico, mas já estou me sentindo muito melhor".

Exames de imagem (ecocardiografia) realizados dois dias após a cirurgia mostram que, hoje, de fato, uma leve melhora na irrigação do miocárdio dos três primeiros pacientes injetados com o gene. "Antes, eu não via

**RESUMO GENÉTICO**

O primeiro teste clínico com terapia gênica no Brasil, em andamento no Rio Grande do Sul, busca induzir a revascularização de áreas isquêmicas do coração

**COMO FUNCIONA**

- O gene humano responsável pela síntese da proteína VEGF (que induz a formação de vasos sanguíneos) é acoplado a um anel de DNA chamado plasmídeo, que funciona como um vetor genético
- Uma solução contendo milhões de plasmídeos é injetada em áreas isquêmicas de tecido cardíaco, em que a irrigação sanguínea está comprometida por problemas vasculares
- Os plasmídeos entram naturalmente nas células. A maioria é rapidamente degradada no citoplasma, mas alguns chegam até o núcleo, onde ficam mais protegidos
- No núcleo, o plasmídeo "funciona" de 2 a 4 semanas. O gene é embebido no anel e transcrito pelo maquinário de expressão gênica da célula, que passa a produzir a VEGF em grandes quantidades
- A expectativa é que o aumento na expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular, em inglês) induza a formação de novos vasos sanguíneos nas áreas carentes de irrigação do órgão

**HISTÓRIA**

1990

**DESTAQUES SAÚDE DO CORAÇÃO**

## Terapia gênica para tratar a angina

Quando o coração deixa de ser irrigado de sangue adequadamente, ele berra de dor. É a angina. Há casos para os quais não há mais remédios nem cirurgias que funcionem, restando apenas o recurso do transplante. É para essa gente — vítima da chamada angina refratária, capazes de resistir a tudo o que existe até o momento — que do Sul, em Porto Alegre, testaram uma terapia gênica. Des problema e, por meio dele, aplicaram uma injeção em dez pontos do coração. Não uma injeção qualquer, mas com boas doses de um plasmídeo modificado carregando um fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-165) há alguns anos, ele induz a formação de vasos sanguíneos. E, de fato, três meses depois, o exame de cintilografia atestou o nascimento de vasos novos em folha irrigando o músculo cardíaco dos pacientes.

**Terapia gênica com VEGF para angiogênese na angina refratária: ensaio clínico fase III**

**AUTORES:** Renato Abdala Karam Kalil, Felipe Borsari de Salles, Imarilde Inês Guast, Clarissa Garcia Rodrigues, Sang Won Han, Roberto Tofani Saet'Anna, Eduardo Ludwicz Gabriel Gonsmann, Paulo Roberto Lunardi Prates, João Ricardo Michielin Saet'Anna, Guarany Fernandes Teixeira Filho, Nance Beyr Nandi e Ivo Abraham Nersisyan

**INSTITUIÇÃO:** Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul / Fundação Universitária de Cardiologia

De esquerda para a direita, no Abastecimento Nersisyan, Paulo Lindck de Medeiros Nersisyan, Felipe Borsari de Salles, Felipe H. Babiloni, Raphael Charitman Pereira, Imarilde Inês Guast, João Ricardo Michielin Saet'Anna, Renato M.C. Prates, Mariana Medeiros Marinho, Bruno Elias, Nance Beyr Nandi, Gabriel Gonsmann e Renato Abdala Karam Kalil

# Terapia gênica brasileira passa em 1

## Dez voluntários com problemas cardíacos tratados tiveram melhora em circulação, afirmam

**REINALDO JOSÉ LOPES**  
ENVIADO ESPECIAL A ÁGUAS DE LINDÓIA (SP)

Os primeiros resultados da aplicação de terapia gênica em brasileiros com problemas cardíacos considerados terminais mostram que a técnica é "segura" e "viável", dizem pesquisadores envolvidos no teste. Os corações de dez pacientes tratados com as injeções de DNA parecem funcionar melhor, bombeando sangue com mais vigor, revelaram médicos ontem em uma conferência.

Um dos coordenadores do teste clínico, o cirurgião Renato Karam Kalil, do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, contou à **Folha** que a injeção é finalizar nas próximas semanas o tratamento dos outros nove voluntários. "Dependendo dos resultados, é claro que nossa in-

tenção é ampliar o grupo", diz. Os dados foram apresentados por Kalil no 55º Congresso Brasileiro de Genética, que termina hoje em Águas de Lindóia, no interior paulista.

Em geral, antes de ser aprovado para uso rotineiro pelos médicos, um novo procedimento passa por três fases de testes em humanos. A fase 1, por exemplo, tem como principal objetivo mostrar que uma terapia é segura, enquanto a eficácia é avaliada na fase 2 e na fase 3 (com mais pacientes). "Podemos dizer que o nosso teste é a fase 1 e a fase 2 juntas, porque estamos avaliando tanto a melhora dos pacientes quanto a segurança", explica Kalil. Os doentes são reavaliados em três, seis e 12 meses após o início da terapia.

Oito deles estão há mais de três meses com bons resultados. Para começar, todos estão vivos. Só um precisou ser internado, por causa da diabetes. A capacidade de bombear sangue melhorou, a área do coração onde há circulação sanguínea cresceu e os pacientes também ganharam peso.

O agente terapêutico que contém a produção de VEGF-165 é produzido em laboratório. Para criar os novos vasos, os médicos injetam no coração fragmentos de DNA, manipulados em laboratório.

Esses fragmentos entram no núcleo das células. Em seguida, produzem a proteína VEGF-165, que induz o crescimento dos novos vasos.

Com novas veias e artérias, o sangue volta a circular no miocárdio.

## CORAÇÃO REGENERADO

Terapia tenta fazer crescer vasos sanguíneos cardíacos

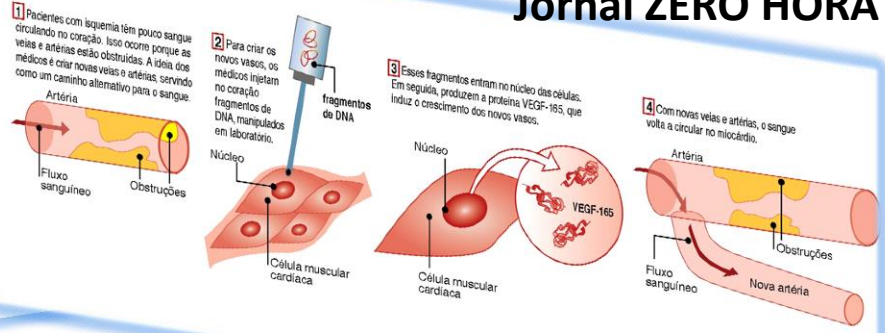


- 1 INJEÇÃO**  
A nova terapia consiste de injeções de plasmídeos (anel de DNA) que contém o gene que codifica uma proteína que faz crescer vasos sanguíneos novos
- 2 RESULTADO**  
Dez pacientes submetidos a tratamento experimental tiveram melhora após um ano, com uma aparente melhora em sua circulação

**ciência**

FOLHA DE S. PAULO

QUARTA-FEIRA, 2 DE SETEMBRO DE 2009 • A16



**EDITAL FAPERGS/CNPq n. 008/2009**  
**PROGRAMA DE APOIO A NÚCLEOS DE EXCELÊNCIA**  
**PRONEX**

**(Program: Support Grants for Excellence Groups in Research)**



**PROJETO**

**Rede Gaúcha de Células-Tronco  
e Terapia Celular**

**State RGS Cell Therapy Network**

**Instituição Executora/Signatária**

Instituto de Cardiologia do RGS

Fundação Universitária de Cardiologia

Av. Princesa Isabel, 395

90620-001, Porto Alegre, RS

**Vigência: 2010 - 2012**



**Coordinator:**

**Renato A. K. Kalil**

**Scientific Coordinator:**

**Nance B. Nardi**

**Administrative Coordinator:**

**Isabel Lameirinhas**

**A cooperative network of  
12 research groups**



Fundação de Amparo à Pesquisa  
do Estado do Rio Grande do Sul



Conselho Nacional de Desenvolvimento  
Científico e Tecnológico

*Rubem Rodrigues*  
*1924-2002*



**Prof. Ivo Nesralla receiving condecoration  
from President Cardoso: Medalha do Pacificador**

**DECIT/SCTIE/Ministério da Saúde**



Ministério da  
Ciência, Tecnologia  
e Inovação



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CARDIOLOGIA

# INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RS

Av. Princesa Isabel, 395 – Porto Alegre - RS – Brasil

Telefone: (51) 3230 3600

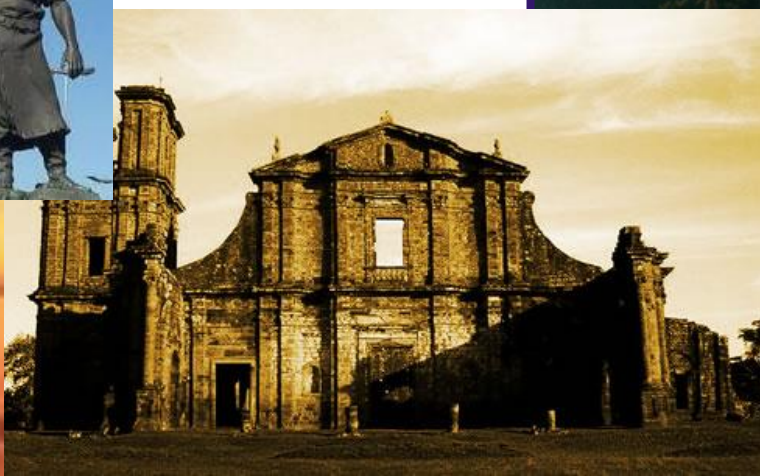
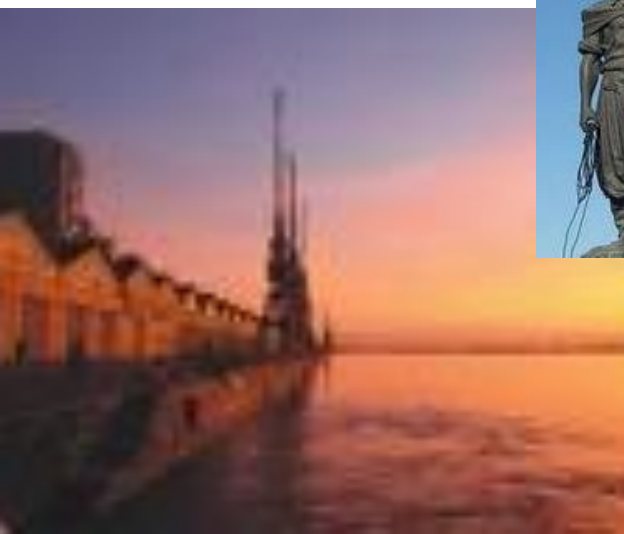


[www.cardiologia.org.br](http://www.cardiologia.org.br)



## Thank you

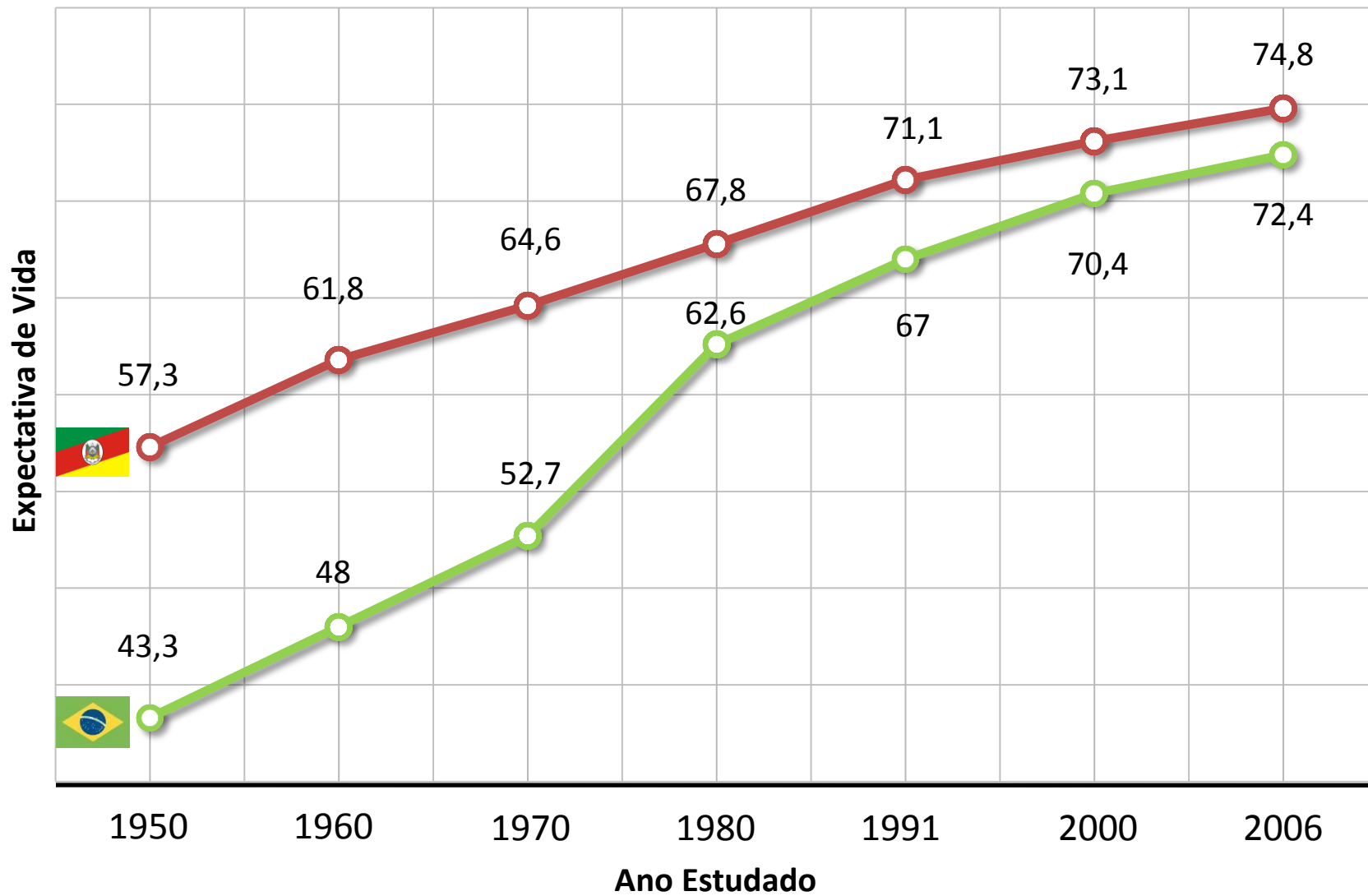
[kalil@cardiologia.org.br](mailto:kalil@cardiologia.org.br)





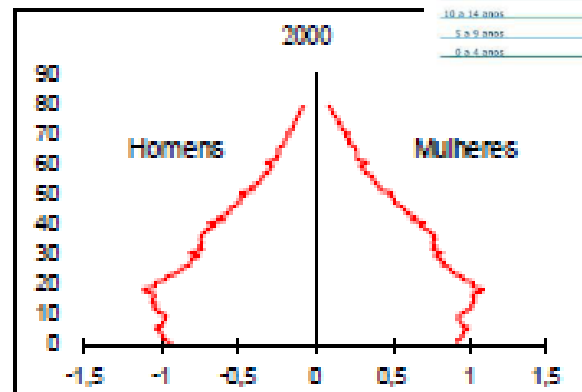
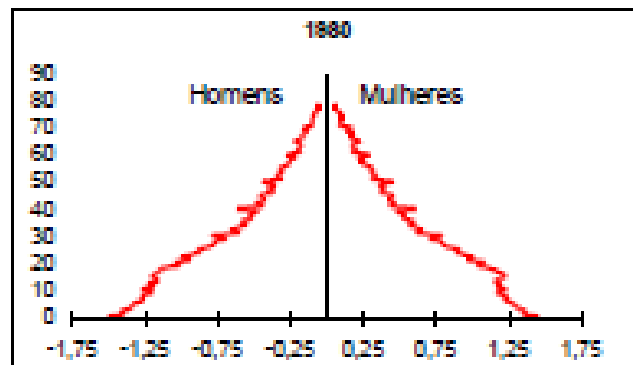
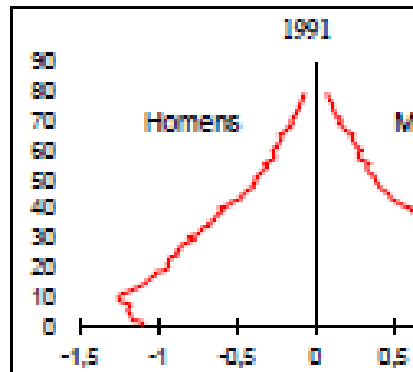
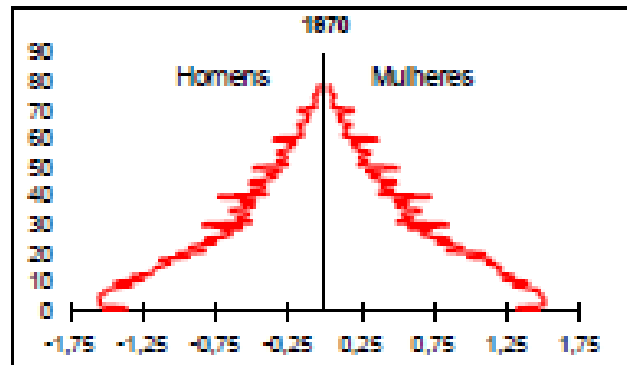
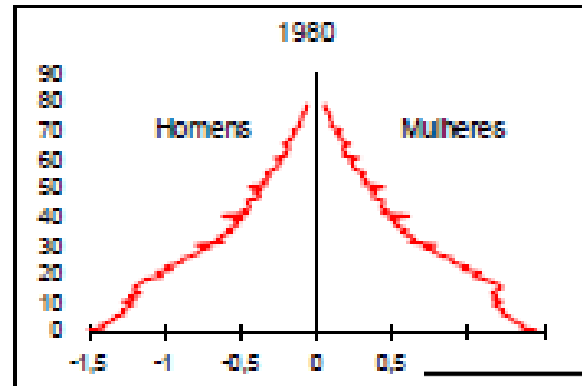
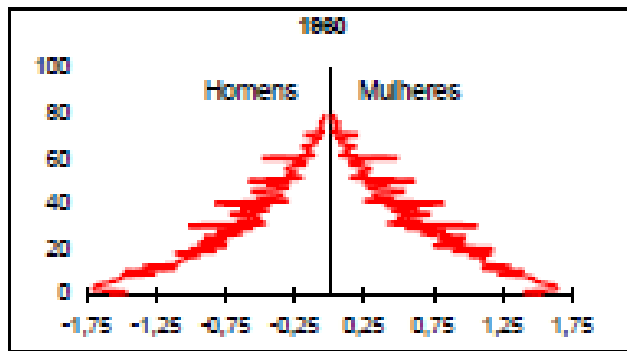
# Life Expectancy for Brazil na RGS State

(1950 - 2006)



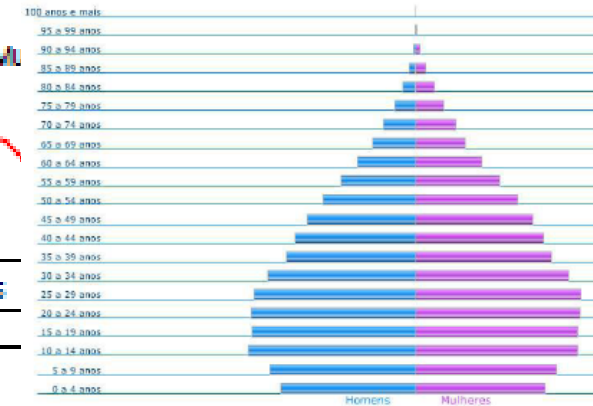
# Brasil 1960- 1980

# Brasil 1980-2000



## Pirâmides Etárias

• Brasil







# Rio Grande do Sul and Porto Alegre



# O ESTADO DE SÃO PAULO

O primeiro teste clínico com terapia gênica no Brasil, em andamento no Rio Grande do Sul, busca induzir a revascularização de áreas isquêmicas do coração

## COMO FUNCIONA

**1** O gene humano responsável pela síntese da **proteína VEGF** (que induz a formação de vasos sanguíneos) é acoplado a um anel de DNA chamado **plasmídeo**, que funciona como um vetor genético

**2** Uma solução contendo milhões de plasmídeos é **injetada em áreas isquêmicas do tecido cardíaco**, em que a irrigação sanguínea está comprometida por problemas vasculares

**3** Os plasmídeos entram naturalmente nas células. A maioria é rapidamente degradada no citoplasma, mas **alguns chegam até o núcleo, onde ficam mais protegidos**

**4** No núcleo, o plasmídeo "funciona" de 2 a 4 semanas. **O gene embutido no anel é transcrito pelo maquinário de expressão gênica da célula, que passa a produzir a VEGF em grandes quantidades**

**5** A expectativa é que o aumento na expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular, em inglês) **induz a formação de novos vasos sanguíneos nas áreas carentes de irrigação do órgão**

O ENFARTE CAUSA A MORTE DE **UM PEDAÇO DO MÚSCULO CARDÍACO** QUE DEIXOU DE RECEBER OXIGÊNIO POR CAUSA DE UM BLOQUEIO NAS ARTERÍAS

PROTEÍNA VEGF

PRODUÇÃO AUMENTADA DE VEGF

ENZIMA PRODUTORA DE RNA MENSAGEIRO

DNA NO NÚCLEO DA CÉLULA

PLASMÍDEO

CÉLULA MUSCULAR CARDÍACA

CITOPLASMA

NÚCLEO

PLASMÍDEO COM GENE VEGF



*Rubem Rodrigues*

*1924-2002*



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA  
DE CARDIOLOGIA

# Terapia Gênica com VEGF<sub>165</sub> para o Infarto Agudo do Miocárdio Experimental

Roberto T. Sant'Anna, Renato A. K. Kalil , Paulo Moreno, Roberto Ludwig, Marínez B. Barra, Eduardo F.A . Silva, Nance Nardi, João R. M. Sant'Anna, Paulo R. Prates, Ivo A. Nesralla



XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Cirurgia  
Cardiovascular – Belém, 2010

# TERAPIA GÊNICA PARA ANGIOGÊNESE NA ANGINA REFRATÁRIA: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO FASE I/II

Renato Kalil<sup>12</sup>, Felipe Salles<sup>12</sup>, Imarilde Giusti<sup>1</sup>, Clarissa Rodrigues<sup>1</sup>, Roberto Sant'Anna<sup>1</sup>,  
Sang Won Han, Eduardo Ludwig<sup>1</sup>, Gabriel Grossman<sup>1</sup>, João Sant'Anna<sup>1</sup>, Paulo Prates<sup>1</sup>,  
Guaracy Teixeira Filho<sup>1</sup>, Nance Nardi<sup>3</sup>, Ivo Nesralla<sup>1</sup>



2



1



3





Av. Princesa Isabel, 395 - Santana CEP: 90620-001 - Porto Alegre  
[www.cardiologia.org.br](http://www.cardiologia.org.br) e-mail: [icfuc@cardiologia.org.br](mailto:icfuc@cardiologia.org.br)

# VEGF Clinical Trial, first 3 months results

ORIGINAL ARTICLE



*Rev Bras Cir Cardiovasc 2010; 25(3): 311-321*

## VEGF gene therapy for angiogenesis in refractory angina: clinical trial phase I/II

*Terapia gênica com VEGF para angiogênese na angina refratária: ensaio clínico fase I/II*

Renato A. K. KALIL<sup>1</sup>, Felipe Borsu de SALLES<sup>2</sup>, Imarilde Inês GIUSTI<sup>3</sup>, Clarissa Garcia RODRIGUES<sup>4</sup>, Sang Won HAN<sup>5</sup>, Roberto Tofani SANT'ANNA<sup>6</sup>, Eduardo LUDWIG<sup>7</sup>, Gabriel GROSSMAN<sup>8</sup>, Paulo Roberto Lunardi PRATES<sup>9</sup>, João Ricardo Michelin SANT'ANNA<sup>10</sup>, Guaracy Fernandes TEIXEIRA FILHO<sup>11</sup>, Nance Beyer NARDI<sup>12</sup>, Ivo Abrahão NESRALLA<sup>13</sup>