Os OGM´s como biofábricas de medicamentos

Entrevista concedida a
Lucas Tadeu Ferreira
Foto: Cláudio Bezerra

Plantas e animais transgênicos na cura de doenças

Cientistas da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia e do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética, da Universidade de Campinas – Unicamp, estão desenvolvendo projetos de pesquisa com variedades de soja modificadas geneticamente que contêm genes capazes de produzir proteínas de interesse farmacológico, como o hormônio do crescimento humano e a insulina, empregada no controle e combate a diabetes.

Os resultados finais destes projetos não têm por objetivo fazer com que as pessoas ao ingerirem a soja modificada geneticamente contendo as proteínas de interesse, ou seus derivados, venham a resolver seus problemas de nanismo ou de diabetes. A soja deverá funcionar como uma espécie de fábrica de medicamentos, ou seja, o que os cientistas chamam de biofábrica, de onde serão extraídas e purificadas as proteínas para a aplicação medicinal, depois de realizados todos os testes e experimentos científicos, além, é óbvio, de rigorosa avaliação da biossegurança, segundo a legislação específica vigente no nosso País.

Mas as pesquisas com OGM's que visam a 'construir' biofábricas de fármacos não param por aí: num simples canteiro de uma horta de alface poderá estar, num futuro bem próximo, a imunização e até mesmo a erradicação da leishmaniose, doença que ocorre com muita freqüência nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, e em muitos países pobres e remediados. Esta doença causa sérias erupções na pele, além de problemas nas cartilagens das pessoas acometidas por este mal.

É que os cientistas da Embrapa, desta vez em colaboração com os professores e cientistas da conceituada Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, estão também desenvolvendo, há mais de dois anos, um projeto de pesquisa que visa a produzir e disponibilizar uma espécie de vacina, a partir de variedades de alfaces modificadas geneticamente, que, espera-se, permitirá a imunização desta doença. O antígeno – gene que produz o anticorpo da leishmaniose - foi isolado e introduzido no genoma da alface pelo processo da tecnologia do DNA recombinante. Estas pesquisas já estão bem adiantadas. É possível que, ainda no ano de 2001, serão iniciados os primeiros testes com camundongos.

O fato é que as potencialidades de aplicação da tecnologia do DNA recombinante, tanto na agricultura, como saúde na humana, entre muitas outras áreas, são ilimitadas e os seus benefícios incalculáveis do ponto de vista econômico e social. Na prática, a corrida da biotecnologia moderna só está começando, e deverá, sem dúvida, se acelerar como a velocidade da luz nas próximas décadas deste novo milênio que se inicia.

Outros exemplos desta corrida biotecnológica são os animais transgênicos, de interesse zootécnico, que estão sendo pesquisados por estes mesmos cientistas da Embrapa e que também deverão ser transformados em verdadeiras biofábricas de medicamentos. Estes animais poderão, provavelmente, e num futuro próximo, permitir a cura, quem sabe, da AIDS e do câncer, por exemplo. É o que veremos nas próximas linhas.

Logo que anunciou para o mundo o nascimento, na sua fazenda experimental de Brasília, da Vitória, o primeiro bovino clonado no Brasil e o quinto no mundo – este nascimento foi divulgado na edição anterior desta revista, Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento, com a entrevista do cientista Rodolfo Rumpf - a Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia passou a desenvolver também pesquisas que visam à desenvolver biofábricas de animais transgênicos, para produzir, por exemplo, no leite, proteínas de interesse medicinal.

As primeiras linhas desta pesquisa já foram até escolhidas pelos cientistas da Embrapa: um anticorpo que poderá ser utilizado no combate ao câncer e à fibrose cística. Da mesma forma que os vegetais, as pessoas não vão ingerir o leite diretamente para se curarem ou se prevenirem das doenças. As proteínas de interesse medicinal serão produzidas no leite, extraídas e purificadas. Os animais transgênicos, assim como as plantas, deverão agir apenas como biofábricas na produção de fármacos.

Enfim, este assunto OGM-biofábrica de vegetais e animais de medicamentos é, sem dúvida, extenso, polêmico, fascinante e complexo. Envolve aspectos políticos, ideológicos, econômicos, religiosos, entre muitos outros.

Neste simples texto seguido de uma entrevista, a revista BIOTECNOGIA Ciência & Desenvolvimento não pretende esgotá-lo. Ao contrário, voltará sempre que preciso a este tema para melhor informar e esclarecer os seus leitores, estudantes e pesquisadores.

Assim, para falar destas pesquisas, das suas potencialidades de aplicação na saúde humana e na agricultura, dos projetos de biofábricas com plantas e animais que coordena, das parcerias que viabilizam estas pesquisas, entre muitos outros tópicos correlacionados com OGM's, o cientista Elíbio Rech, que é líder de vários projetos com OGM's, da EMBRAPA Recursos Genéticos e Biotecnologia, concedeu esta entrevista a Lucas Tadeu Ferreira para esta edição da revista BIOTECNOLOGIA Ciência & Desenvolvimento.

Elíbio Rech é engenheiro agrônomo e mestre em fitopatologia pela Universidade de Brasília (UnB); possui curso de doutoramento em genética celular e molecular pela Universidade de Nottingham, Inglaterra.

BC&D – Cite algumas pesquisas com espécies vegetais e organismos geneticamente modificados – OGM's - que estão sendo desenvolvidas atualmente na Embrapa.

Elíbio Rech - A Embrapa vem desenvolvendo projetos e tecnologias que objetivam à introdução e expressão de genes de valor econômico em diferentes espécies vegetais. Como exemplos de projetos em desenvolvimento, podemos citar, entre outros: a soja tolerante a diferentes classes de herbicidas, o feijão, mamão e batata resistentes a vírus, a banana resistente a fungos.

BC&D - Quais os mercados potenciais para a utilização das novas tecnologias dos OGM's?

Elíbio Rech – Os mercados são ilimitados. Resumindo, podem ser identificadas várias características biológicas, que a tecnologia de OGM tem o potencial de modificar e agregar valores. Estas características, por exemplo, envolvem tolerância a herbicidas, resistência a insetos, melhoria da qualidade dos produtos, tolerância a estresses bióticos e abióticos, aumento de produtividade, produção de proteínas e alimentos funcionais, e a utilização de plantas e animais como biofábricas de medicamentos. Entretanto, é fundamental uma revisão dos modelos econômicos para adaptação a estas novas tecnologias. Qualquer produto colocado no mercado que não esteja em consonância com as suas demandas efetivas, dificilmente terá chances de sustentação e crescimento.

BC&D – Por que a Embrapa, empresa que goza de excelente conceito no Brasil e no mundo, decidiu pesquisar os produtos transgênicos?

Elíbio Rech - Presenciamos uma era onde o domínio do conhecimento é diretamente convertido em poder de negociação, e onde a efetiva condução e desenvolvimento da ciência ocupa um lugar determinante no processo de globalização. As demandas de mercado têm sido respondidas e muitas destas solucionadas através da geração de novas variedades produzidas através dos programas de melhoramento. A utilização da engenharia genética constitui uma ferramenta fundamental para a agregação de valor aos produtos lançados no

mercado e possibilita, ainda, prosseguir no caminho dos avanços tecnológicos na busca de competitividade. Em adição, sua utilização é parte de um processo dinâmico de avanço tecnológico.

"A utilização de animais transgênicos como biofábricas constitui uma rota efetiva para a produção de biomoléculas de alto valor agregado em larga escala e baixo custo. Existe um mercado global em crescimento para as diferentes classes de proteínas recombinantes produzidas principalmente na glândula mamária"

BC&D – Como estas pesquisas podem contribuir para amenizar a questão da fome no mundo, a médio e longo prazo?

Elíbio Rech - Não é objetivo da biotecnologia oferecer soluções imediatas e significativas para amenizar o problema da fome no mundo. Este é, na minha opinião, um problema gravíssimo, que defrontamos em nossa sociedade, principalmente nos países em desenvolvimento, e que já poderia ter sido solucionado, através da vontade política e humanitária, apesar de que, até hoje, estes interesses tenham sido antagônicos, em termos práticos. É preciso, entretanto, entender que como modelo viável de desenvolvimento, a utilização associada das chamadas novas tecnologias, como a biotecnologia, a microeletrônica, os novos materiais, a automatização e a informação, deverão formar a base sustentável do desenvolvimento em nosso planeta. Em relação à biotecnologia, especialmente quanto à manipulação da tecnologia do DNA recombinante, também denominada engenharia genética, gostaria de exercitar um raciocínio: como produziremos alimentos suficientes para uma população duas vezes superior, se hoje tentássemos aumentar em cerca de 50% a produção dos nossos alimentos básicos?, provavelmente não conseguiríamos através do aumento de produtividade. Para tanto, e como uma opção não-viável, precisaríamos de uma expansão da fronteira agrícola de maneira intensiva, depredadora e de massivas imigrações, o que resultaria em impactos ainda mais deletérios à nossa biodiversidade.

BC&D – Os OGM's podem contribuir também na cura de doenças, como a AIDS e o câncer?

Elíbio Rech - A manipulação da tecnologia do DNA recombinante terá um papel fundamental na luta contra as mais diferentes doenças e enfermidades que afetam nossa sobrevivência. Não através dos OGM's diretamente, mas através da possibilidade do desenvolvimento de testes de diagnósticos extremamente mais precisos do que os de hoje utilizados. E, mais importante, deverão possibilitar a detecção das anomalias antes mesmo de seu aparecimento, ou em estados iniciais do seu desenvolvimento. Este fato deverá facilitar sobremaneira os futuros tratamentos. Em adição, o grande potencial que a terapia gênica promete deverá constituir-se em ferramentas fundamentais para a melhoria de nossa qualidade de vida.

BC&D – De que forma as plantas transgênicas podem se transformar em fábricas de medicamentos?

Elíbio Rech - A utilização de plantas como biofábricas oferece vantagens em relação a outros sistemas de produção de proteínas heterólogas, como bactérias e células em cultura. Principalmente em relação à possibilidade de produção em larga escala e reduzido custo de produção comparado à capacidade de fermentação pelos sistemas existentes. Devido ao fato de que as folhas apresentam um elevado teor de água e alta atividade proteolítica, sendo pouco apropriadas para o acúmulo de proteínas. Em adição, proteínas recombinantes que são expressas em tecidos verdes, geralmente não podem ser estocadas após a extração, caso não sejam imediatamente congeladas ou purificadas. Entretanto, as sementes como são órgãos naturais de acúmulo de proteínas por longos períodos sem que ocorra degradação, podem ser consideradas os candidatos ideais para esta finalidade. Como principais candidatos podem ser citadas as sementes de soja, feijão e milho. Um artigo detalhado sobre o assunto, foi publicado recentemente em edição anterior da revista BIOTECNOLOGA Ciência & Desenvolvimento pelo Dr. Adilson Leite, da Universidade de Campinas – SP.

BC&D – De que forma os animais transgênicos também podem se transformar em biofábricas de fármacos? Como se dá este processo de produção de medicamentos a partir de animais?

Elíbio Rech - A utilização de animais transgênicos como biofábricas constitui uma rota efetiva para a produção de biomoléculas de alto valor agregado em larga escala e baixo custo. Existe um mercado global em crescimento para as diferentes classes de proteínas recombinantes produzidas principalmente na glândula mamária. As tecnologias para a produção de proteínas recombinantes de valor farmacêutico têm estado baseadas na cultura de células de mamíferos *in vitro* ou produção em microrganismos. Atualmente, a utilização de animais transgênicos têm demonstrado ser altamente eficientes para a produção de proteínas recombinantes no leite, em larga escala e custo reduzido, os quais têm recebido aceitação pelas agências de regulamentação responsáveis pela produção de fármacos. As principais plataformas tecnológicas existentes em relação à utilização de animais como biofábricas estão restritas a alguns poucos institutos de pesquisa e empresas privadas situados nos Estados Unidos e Europa. É fundamental o estabelecimento dos sistemas requeridos para a efetiva produção de proteínas recombinantes no leite de animais transgênicos, aqui na América Latina, como uma das estratégias tecnológicas. Neste contexto, as espécies de caprinos e bovinos são candidatos importantes para a produção de proteínas recombinantes, devido ao alto nível de produção de leite e proteína. O leite de caprinos e bovinos tem sido extensivamente caracterizados em nível bioquímico, fato que facilita o desenvolvimento das etapas para a purificação de proteínas recombinantes. A glândula mamária pode ser considerada, atualmente, o melhor bioreator disponível. Estudos extensivos têm demonstrado a possibilidade da produção de uma grande variedade de proteínas recombinantes no leite, muitas delas são proteínas complexas, como o IGFI humano, hGH, lysozima humana, lactoferrina humana, eritropoetina humana, hormônio da paratireóide humano. Além disso, é capaz de produzir proteínas recombinantes com uma densidade celular até 1000 vezes maior, comparada com a utilização de células em cultura em bioreatores. A glândula mamária é capaz de produzir dezenas de gramas de proteína recombinantes por litro de leite por dia. Sistemas de produção que utilizam células em cultura podem produzir no máximo 1-2 gramas, ou mais tipicamente 100-200 mg por litro por dia. Tendo como exemplo uma cabra, sua produção diária de leite é tipicamente 2-4 litros, contendo 10 ou mais gramas de proteína recombinante por litro, podendo esta prover mais matéria-prima de proteína recombinante do que um bioreator de 1000 litros.

"Como produziremos alimentos suficientes para uma população duas vezes superior, se hoje tentássemos aumentar em cerca de 50% a produção? ... Para tanto, e como uma opção não-viável, precisaríamos de uma expansão da fronteira agrícola de maneira intensiva"

"A glândula mamária é capaz de produzir dezenas de gramas de proteína recombinantes por litro de leite por dia. Sistemas de produção que utilizam células em cultura podem produzir no máximo 1-2 gramas"

BC&D – Especificamente, qual o mercado existente hoje para viabilizar a produção de fármacos a partir de OGM's?

Elíbio Rech - Em termos econômicos, existe um mercado global em expansão para diferentes classes de proteínas recombinantes expressadas no leite. Algumas vezes os requerimentos projetados excedem 100 kg. O mercado anual para antitrombina III, utilizada no tratamento da deficiência (hereditária) adquirida de antitrombina III, é de aproximadamente 70 kg, a um custo de US$ 2000-6000 o grama, segundo a IMS America Ltd. (Plymouth Meeting, MA). No caso da alfa-antripsina, indicada para o tratamento da fibrose cística, o mercado se aproxima a US 30-50 milhões, sendo que 350 kg são utilizados so-

mente nos Estados Unidos, de acordo com a IMS. Para proteínas recombinantes em larga escala, o plasma Fator VIII e IX, o mercado anual é de aproximadamente 5-10 kg. De acordo com World Federation of Hemophilia (Montreal, Canadá), a venda atual de Fator IX é de aproximadamente US$190 milhões nos Estados Unidos. O Fator VIII é de aproximadamente US$ 2 bilhões. O mercado potencial para os produtos mencionados tem sido limitado pelo suprimento de plasma.

BC&D – Explique melhor quais os medicamentos que o senhor está tentando desenvolver na Embrapa com os OGM's, em que fase se encontram estas pesquisas e por que foram escolhidos estes produtos?

Elíbio Rech - As principais plataformas tecnológicas existentes em relação à utilização de ovinos, caprinos e bovinos como biofábricas, estão restritas a um reduzido número de empresas privadas e algumas universidades situadas principalmente nos Estados Unidos e Europa. Para nós, é fundamental o estabelecimento dos sistemas requeridos para a efetiva produção de proteínas recombinantes no leite de animais transgênicos, no Brasil, como uma das estratégias tecnológicas. O nosso projeto propõe como modelo a expressão da proteína alfa-1-antitripsina e do anticorpo scFv anti-Tn em glândulas mamárias de caprinos e bovinos.

BC&D – Quais são os seus principais parceiros nestas pesquisas, no Brasil, e no exterior?

Elíbio Rech - O desenvolvimento das pesquisas em questão tem sido viabilizadas através de projetos e ações multidisciplinares e multiinstitucionais, as quais enfatizo, constituem-se a base imperativa para o alcance efetivo de produtos advindos da tecnologia do DNA recombinante e outras tecnologias. O Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética da Universidade de Campinas e o Departamento de Bioquímica e Imunologia da Universidade Federal de Minas Gerais são os nossos principais parceiros em relação à utilização de plantas e animais como biofábricas para a produção de fármacos.

"A tecnologia do DNA recombinante terá um papel fundamental na luta contra as mais diferentes doenças... não através dos OGM's diretamente, mas através do desenvolvimento de testes de diagnósticos mais precisos, e, mais importante, deverão possibilitar a detecção das anomalias antes mesmo de seu aparecimento"

BC&D – O senhor vislumbra que estes fármacos obtidos de OGM's terão baixos custos de produção e, por conseqüência, menores preços para os consumidores, se comparados aos produtos convencionais?

"A utilização de plantas como biofábricas oferece vantagens em relação a outros sistemas de produção de proteínas heterólogas, principalmente em relação à possibilidade de produção em larga escala e reduzido custo de produção"

Elíbio Rech - Acredito que a possibilidade da produção em larga escala e reduzido custo de produção deverá implicar maior disponibilidade do produto no mercado e a conseqüente redução do custo final ao consumidor.

BC&D – Do ponto de vista da segurança biológica para os consumidores, os fármacos de OGM's são totalmente seguros? Que testes e análises serão realizados para confirmar esta segurança?

Elíbio Rech - Sim, este fato tem sido comprovado através da comercialização de diferentes produtos, como o hormônio do crescimento humano recombinante produzido em células em cultura e bactérias, e vacinas como a da hepatite B. Entretanto, é importante mencionar que, antes de que qualquer produto possa chegar ao mercado, existe a necessidade de extensivas análises de sua atividade e comprovações de segurança alimentar e ambiental, previamente regulamentadas pelas instituições competentes. No caso específico da utilização de animais como biofábricas, existem alguns critérios básicos para o sucesso da produção de proteínas recombinantes, como a eficiente expressão da proteína recombinante no leite; a integração estável do transgene no animal hospedeiro; a transmissão efetiva do transgene para sua progênie; a recuperação da proteína em larga escala e pureza; a apropriada confirmação da estrutura, estabilidade, bioatividade e cinética da proteína recombinante e a regulamentação.

BC&D – Vale a pena ser um cientista que pesquisa produtos tão polêmicos – os OGM'S – e, pior, de difícil aceitação pela sociedade?

Elíbio Rech - O tema transgênico, atualmente, tem suscitado muita polêmica, em todo o mundo, mas, em breve, o cenário poderá não ser este de agora. Acredito que toda a discussão em torno da tecnologia dos transgênicos e seus aspectos potenciais e hipotéticos impactos que poderão porventura ocorrer serão efetivamente de um enorme valor para o desenvolvimento de nossa sociedade. Não em relação especificamente a esta tecnologia, mas a sua expansão para todas as tecnologias que temos feito uso hoje, sem muitas vezes procedermos a uma correta avaliação. Tenho convicção de que, daqui pra frente, ficaremos cada vez mais exigentes em relação aos produtos e processos disponibilizados para consumo humano.