METODOLOGIAS DA ENGENHARIA GENÉTICA EMPREGADAS NA PRODUÇÃO DE BIOFÁRMACOS

LUCAS DOS SANTOS SA

RESUMO

Introdução: Biofármaco são medicamentos fabricados a partir de células geneticamente modificadas por meio das técnicas da engenharia genética como a tecnologia de DNA recombinante, essa metodologia resulta em uma molécula de DNA formada pelo material genético proveniente de seres distintos, para isso é necessário a obtenção de um gene de interesse que será inserido em um vetor bacteriano(plasmídeo) para então ocorre a transfecção para uma célula competente para que tenha início a replicação e expressão gênica com a finalidade de conferir aquele ser híbrido a capacidade de sintetizar moléculas terapêuticas, o advento dessa tecnologia permitiu que pacientes portadores de doenças crônicas ocasionadas pela deficiência na produção de certas substâncias essências ao funcionamento do organismo recebessem o tratamento adequado. **Objetivos:** Identificar os principais Biofármacos presentes no mercado e suas aplicações terapêuticas. **Metodologia:** este trabalho foi realizado por meio de uma revisão de literatura do tipo exploratória com abordagem qualitativa onde foram analisados 6 artigos pelas bases de dados Google acadêmico, Scielo, Pubmed. **Resultados**: Por meio da tecnologia de DNA recombinante se tornou possível a produção em massa de uma ampla diversidade de moléculas proteicas que passaram a ser a fonte de tratamento ideal para certas patologias genéticas, como a insulina aplicada em pacientes com diabetes e homônimo do crescimento para pacientes com deficiência de crescimento, o hormônio folículo estimulante(FSH) direcionado para mulheres com infertilidade ou interferon-beta para casos de esclerose múltipla, e o fator de coagulação VIII no tratamento de hemofilia A e fator de coagulação IX para hemofilia B no combate a hemorragias, diante desse métodos pacientes oncológicos também são beneficiados devido a fabricação de anticorpos monoclonais empregados em quadros de cancro, nos dias de hoje o aprimoramento desses Biofármacos são responsáveis pelo tratamento de uma vasta quantidade de tumores hematológicos e sólidos. **Conclusão:** Com base nos dados expostos, chega se a conclusão que a tecnologia de DNA recombinante teve papel fundamental no tratamento de diversas doenças crônicas com causas genéticas ou autoimune propiciando assim uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Ácidos Nucleicos; DNA recombinante; Gene; Plasmídeo; Proteínas

1 INTRODUÇÃO

A Biotecnologia consiste em um conjunto de ferramentas aplicadas na manipulação do material genético de diferentes indivíduos com a finalidade de se adquirir produtos comercialmente lucrativos que beneficiem o setor industrial, farmacêutico, agrícola, com isso as contribuições dos conhecimentos científicos e de agentes biológicos que visa minimizar os riscos ocasionados por doenças crônicas, autoimunes, genéticas ou que afeta grandemente a saúde do paciente, denomina-se Biotecnologia (PORTO, 2021).

DOI: 10.51189/iii-conbiotec/13942

Com base em diversas técnicas biotecnológicas é possível realizar alterações genéticas em micro-organismos, células animais, e do tecido vegetal, desde que sejam capazes de produzir moléculas *In vivo,* a partir disso esses agentes biológicos serão capazes sintetizar o princípio ativo dos medicamentos produzidos com base nesses métodos, permitindo assim que os Biofármacos sejam sintetizados ou extraídos de seres vivos (BRANDÃO; SOUZA, 2016). Um dos principais papéis da Biotecnologia está no advento das proteínas recombinantes empregadas como Biofármacos com a finalidade de tratar doenças (OLIVEIRA; SILVA, 2019). Biofármacos são medicamentos fabricados a partir de células geneticamente modificadas por meio das técnicas da engenharia genética como a tecnologia de DNA recombinante, essa metodologia resulta em uma molécula de DNA formada pelo material genético proveniente de seres distintos, para isso é necessário a obtenção de um gene de interesse que será inserido em um vetor bacteriano(plasmídeo) para então ocorre a transfecção para uma célula competente para que tenha início a replicação e expressão gênica com a finalidade de conferir aquele ser híbrido a capacidade de sintetizar moléculas terapêuticas, o advento dessa tecnologia permitiu que pacientes portadores de doenças crônicas ocasionadas pela deficiência na produção de certas substâncias essências ao funcionamento do organismo recebessem o tratamento adequado (BRANDÃO; SOUZA, 2016).

Um dos principais pontos fortes dos Biofármacos está no fato deles serem homogêneos e seguros em comparação a proteínas que são adquiridas a partir de amostras biológicas obtidas de humanos, já que ao ser extrair essas substâncias de uma fonte humana é levantada a possibilidade dessa proteína está sendo veículo para algum vírus, como no caso dos fatores de coagulação sanguínea aplicados em hemofílicos, isso se deve aos Biofármacos serem fabricados por meio de um procedimento extremamente supervisionado que aumenta a similaridade entre os lotes fabricados, isso reduz a ocorrência de eventos imunológicos devido a composição complexa e homogênea desse medicamento (CARREIRA, 2013).

O único método conhecido de produção de proteínas era o isolamento a partir de fontes naturais. Produziam-se insulina do pâncreas triturado de porcos, fator VIII a partir de sangue humano e hormônio de crescimento proveniente da glândula pituitária de cadáveres (REIS, 2009). Os Biofármacos são organizados em 2 categorias, que são os de 1° geração , que possuem uma cadeia polipeptídica exatamente igual as proteínas presentes nos seres vivos que são aplicadas na reposição de pacientes que apresentam deficiência da mesma, e em casos em que é necessário aumentar os níveis séricos das proteínas, e os de 2° geração que possuem modificações químicas em suas estruturas que os diferenciam das proteínas originais, para que assim desempenhem seu papel terapêutico da melhor forma possível (CASTILHO, 2010).

Dentre os Biofámacos existentes, a maior parte deles possuem alterações na sua sequência de aminoácidos devido a uma reação denominada glicosilação responsável por inserir uma cadeia de açúcar a estrutura da proteina. O uso desses processos é essencial para que o mecanismo de ação dos Biofármacos seja efetiva, conferindo ao medicamento facilidade em reconhecer seu receptor e em realizar alterações químicas para se ligar a proteína presente na membrana celular e assim metabolizado mais rapidamente (CARREIRA, 2013).

Para se realizar a fabricação dos Biofármacos é necessário seguir um procedimento complexo, devido a dificuldade encontrada para réplica a molécula alvo, com isso a produção dos Biofármacos consiste em quatro etapas, sendo a 1° a montagem da linhagem célula ou de micro- organismo portadores do DNA recombinante, na 2° etapa as células cultivadas vão produzir os Biofármacos, na 3° ocorrera o isolamento da molécula de interesse e purificação da amostra para evitar a contaminação, e na 4 ° os medicamentos serão preparados para serem comercializados (CARREIRA, 2013).

Diante dos dados abordados, torna se evidente a importância do desenvolvimento da Biotecnologia, é dos produtos derivados dela, como é o caso dos Biofármacos, devido isso torna se necessário um levantamento sobre as principais aplicações dos medicamentos

DOI: 10.51189/iii-conbiotec/13942

biológicos e suas propriedades terapêuticas para assim contribuir na disseminação científica sobre o tema. O presente trabalho busca identificar os principais Biofármacos presentes no mercado e suas aplicações terapêuticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão Bibliográfica do tipo exploratória com abordagem qualitativa que tem como alvo produções científicas que relatem a produção, mecanismo de ação, e quais são os tipos de patologias tratadas com o uso de Biofármacos. Para isso foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão, os trabalhos analisados deveriam ser publicados entre os anos de 2008 e 2022, serem encontrados nas bases de dados Google acadêmico, Scielo, Pubmed, e estarem em inglês e português. Trabalhos que não se enquadravam nos critérios de inclusão estabelecidos foram excluídos, após a aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 6 trabalhos para a análise, a produção do trabalho seguiu o seguinte roteiro, primeiro foi feito o levantamento Bibliográfico, em seguida ocorreu a análise e interpretação dos trabalhos selecionados e por último houve a síntese das informações mais relevantes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As aplicações da Biotecnologia são fundamentais para que os fármacos sejam efetivos em conferir benefícios na vida do portado da doença, com isso a criação das proteínas recombinantes proporcionou alterações nas estratégias terapêuticas usadas no tratamento dos pacientes (MALAJOVICH, 2016). Uma das principais propriedades dos medicamentos obtidos a partir da Biotecnologia é ter um mecanismo de ação mais rápido em relação a medicamentos sintéticos, já que levam 30 minutos ou menos para se obter o efeito esperado, enquanto que os medicamentos convencionais duram até 2 horas para gerar o mesmo efeito no organismo (COELHO, 2017).

Por meio da tecnologia de DNA recombinante se tornou possível a produção em massa de uma ampla diversidade de moléculas proteicas que passaram a ser a fonte de tratamento ideal para certas patologias genéticas, como a insulina aplicada em pacientes com diabetes e homônimo do crescimento para pacientes com deficiência de crescimento, o hormônio folículo estimulante(FSH) direcionado para mulheres com infertilidade ou interferon-beta para casos de esclerose múltipla, e o fator de coagulação VIII no tratamento de hemofilia A e fator de coagulação IX para hemofilia B no combate a hemorragias, diante desse métodos pacientes oncológicos também são beneficiados devido a fabricação de anticorpos monoclonais empregados em quadros de cancro, nos dias de hoje o aprimoramento desses Biofármacos são responsáveis pelo tratamento de uma vasta quantidade de tumores hematológicos e sólidos (CARREIRA, 2013).

A propriedade extremamente seletiva dos anticorpos os torna excelentes recursos no diagnóstico de patologias. Isso se deve a afinidade que eles apresentam com seus respectivos alvos celulares e sua capacidade de reconhecer e mensurar a quantidade de determinada substância no corpo humano. Isso permite a redução da ocorrência de efeitos indesejados relacionados a outros tecidos, já que por meio da sua seletividade os anticorpos monoclonais tem propriedades terapêuticas, pois atuam como um guia que auxilia os medicamentos a interagir com a célula ou tecido alvo (REIS, 2009).

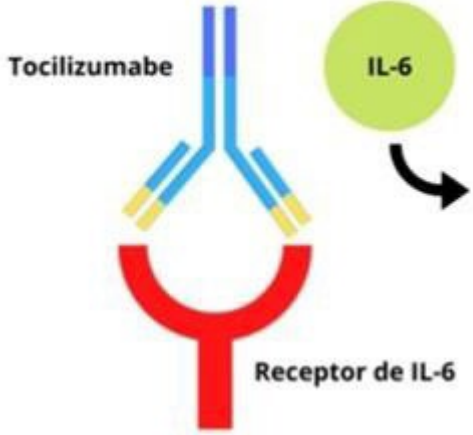
Atualmente, dentre tantas utilidades, o principal uso dos anticorpos monoclonais está em detectar células cancerígenas e constatar a ocorrência de doença infecciosas, sendo que esse tipo de ferramenta é promissora quando designada para o tratamento de doenças autoimunes e para evitar a rejeição de órgãos transplantados (REIS, 2009). Os principais

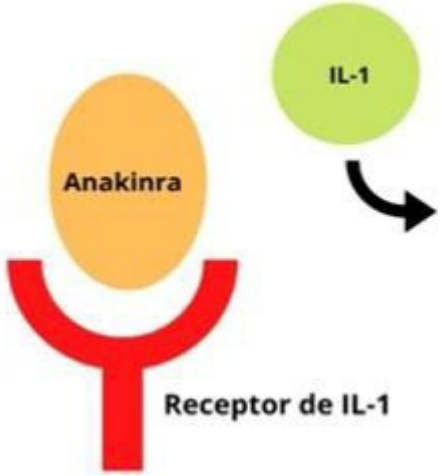
DOI: 10.51189/iii-conbiotec/13942

produtos obtidos por meio da Biotecnologia tem a finalidade de minimizar a ocorrência de efeitos adversos e proporcionar efeitos paliativos para assim prolongar o tempo de vida, conferindo uma grande propriedade terapêutica devido o remédio agir diretamente na região de interesse (PORTO, 2021).

O financiamento desse tipo de área possibilita a ascensão da Biotecnologia, que será o centro de interesse dos demais setores científicos que terão papel fundamental em aumentar o arsenal de medicamentos a serem usados, o que aumenta os lucros e auxilia a disseminar o conhecimento científico (PORTO, 2021). Segundo Neto (2022) anticorpos monoclonais tem boa aplicação no tratamento de doenças crônicas inflamatórias, como é o caso da Artrite Reumatoide, isso se deve por apresentarem um mecanismo de ação imunossupressor, devido esses compostos terem a capacidade de se ligarem aos respectivos receptores das interleucina e citocinas que tem papel crucial na cascata inflamatória, na figura 1 e 2 pode ser observada a ação das interleucinas IL-6 e IL-1, que tem sua ação neutralizadas pelos anticorpos tocilizumabe e anakinra, também envolvida nesse processo está a citocina conhecida como fator de necrose tumoral TNF-α, esses anticorpos monoclonais atuam como inibidores, evitando a ocorrência de resposta infamatória.

Figura 1: mecanismo de ação de tocilizumabe **Figura 2:** mecanismo de ação anakinra





Fonte: Neto (2021)

4 CONCLUSÃO

As ferramentas da engenharia genética têm papel fundamental nas atividades da Biotecnologia, e seu aprimoramento tem destaque na área da saúde por possibilita o desenvolvimento de medicamentos que se diferem dos convencionais por terem um mecanismo de ação efetivo e mais rápido, além de facilitarem o acesso à uma vasta quantidade de moléculas terapêuticas que no passado só eram obtidas de fontes diretamente humana e com baixa qualidade, sendo assim o advento do DNA recombinante foi essencial para o surgimento dos Biofármacos.

REFERÊNCIAS

BRANDÃO, C. Z. G. D. S.; SOUZA, J. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura: subtítulo do artigo. SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO: **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, Local, v. 1, n. 1, p. 105-118, jul-dez./2015.

DOI: 10.51189/iii-conbiotec/13942

CARREIRA, Ana Claudia Oliveira et al. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. **Genética na Escola**, v. 8, n. 2, p. 168-177, 2013.

CASTILHO, L. Processos biotecnológicos aplicados à área da saúde humana. In: SEMINARIO EM FARMANGUINHOS, Manguinhos- Rio de Janeiro, maio 2010, p. 172.

COELHO, D. J.C. Nanotecnologia & Vacinologia: vias de internalização das nanopartículas e apresentação cruzada: subtítulo do artigo. Nanotecnologia &vacinologia: vias de internalização das nanopartículas e apresentação cruzada, UC, Volume, fev./2017.

DE SOUZA NETO, Alicio Vitorino; DE OLIVEIRA SOUZA, Maurília; ANDRADE, Gracielle Ferreira. Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura: Biopharmaceuticals used in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review. **Health and Biosciences**, v. 3, n. 1, p. 5-29, 2022.

MALAJOVICH, M. A; **Biotecnologia**: subtítulo do livro. 2. ed. RJ: BTeduc, 2016. p. 1-312.

OLIVEIRA, V.O; SILVA, O.V. Biotecnologia para a produção de biofármacos: farmacovigilância, regulamentação e mercado no brasil: subtítulo do artigo. **Revista Acadêmica Oswaldo Cruz:** subtítulo da revista, Local, v. 5, n. 19, p. XX-YY, set./2018

PORTO, Jéssica Souza. **A NANOTECNOLOGIA DOS BIOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIABETES TIPO IE TIPO II**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Ouro Preto.

REIS, Carla et al. Biotecnologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica. **BNDES Setorial, n. 29, mar. 2009, p. 359-392, mar. 2009**, 2009.

DOI: 10.51189/iii-conbiotec/13942