



OS IMPACTOS DA BIOTECNOLOGIA NA SAÚDE HUMANA, PERSPECTIVAS E INOVAÇÕES NO DESENVOLVIMENTO DA ÁREA

PEDRO TÉRCIO NÓBREGA DE FARIA; ARTHUR MEDEIROS FURTADO AMARAL;
ANA LUISA REIS FRAIHA; JOSÉ LÁZARO DA SILVA FERNANDES; PEDRO
AUGUSTO BATISTA DE ARAÚJO

RESUMO

Neste artigo, é abordado a evolução das técnicas da biotecnologia nas últimas duas décadas, enfatizando suas principais vertentes, como exemplo as terapias gênicas, imunoterapias com *CAR T CELLS* e o desenvolvimento de biofármacos como as principais inovações e realizações desta área com impacto significativo na saúde humana. A terapia gênica consiste na introdução de genes para corrigir irregularidades genéticas, usando vetores como transportadores, visando o tratamento de doenças causadas por genes danificados ou ausentes. As imunoterapias com *CAR T CELLS* conseguem explorar capacidades do sistema imunológico, especialmente das células T, para o combate contra o câncer. As células *T CAR* são geneticamente modificadas para expressar receptores quiméricos, melhorando a ativação e a sua eficácia. A aprovação da FDA para essa terapia evidencia progressos, embora desafios como reações adversas e uma atividade antitumoral moderada persistam. Os biofármacos, gerados por meio da engenharia genética, constituem uma classe revolucionária de medicamentos, cujo ponto de partida foi a produção de insulina em 1982. Esses fármacos são fundamentados em proteínas de origem humana, proporcionando uniformidade e segurança, superando os perigos associados às proteínas purificadas provenientes de amostras biológicas humanas. Foi destacado, por meio dessa revisão de literatura, utilizando dados publicados entre os anos de 2009 e 2023, a vasta gama de aplicações dessas tecnologias na medicina, incluindo o tratamento de doenças complexas como esclerose múltipla, câncer, e mal de Alzheimer. Entretanto, a baixa eficácia em doenças multifatoriais, altos custos e barreiras de aprovação são desafios que limitam sua expansão no mercado. Em conclusão, a compreensão, diagnóstico e tratamento de doenças complexas tem tido sua compreensão transformada pela biotecnologia, promovendo avanços notáveis na medicina. Apesar dos desafios, o futuro da biotecnologia na saúde humana é bem promissora, e exige inovação contínua para superar obstáculos e maximizar seu impacto na medicina e na indústria farmacêutica global.

Palavras-chave: Terapia gênica; Imunoterapias; Biofármacos.

1 INTRODUÇÃO

A evolução das técnicas de biotecnologia ao longo das últimas duas décadas aumentou a compreensão sobre os processos biológicos em nível molecular e permitiu a reprodução artificial ou modificada de processos, antes restritos a modelos naturais. As possibilidades de aplicação da biotecnologia na área da saúde são vastas, despertando interesse não apenas entre os cientistas, mas também na indústria, entre investidores privados e gestores de políticas públicas em escala global (REIS *et al*, 2009). Algumas técnicas inovadoras que estão em desenvolvimento ou em aplicação são as terapias gênicas, as imunoterapias com *CAR T*

CELLS e o desenvolvimento de biofármacos.

A terapia gênica é uma vertente significativa da biotecnologia, que envolve a introdução de genes nas células e tecidos de um indivíduo para corrigir irregularidades ocasionadas por genes danificados ou ausentes. Comumente, a substituição de um gene defeituoso ou a inserção de um gene ausente é realizada por meio de um vetor, que atua como um transportador, "infectando" as células-alvo com o gene terapêutico (REIS, 2010).

Nosso sistema imunológico possui várias células de defesa com múltiplas funções, sendo as células T uma das principais. Assim, pode ser usada como a principal célula no tratamento da imunoterapia para combater o câncer. A imunoterapia com *CAR T CELLS* visa combater o avanço da doença pela ativação do próprio sistema imunológico do paciente. A hipótese é que, com o uso de medicamentos, o organismo do paciente elimine a doença de forma mais eficiente e com menos toxicidade (OLIVEIRA, 2016, MARTHO; *et al* 2017).

Como a inovação é à base do progresso no setor de saúde, as indústrias farmacêuticas mundiais investem milhões de dólares a cada ano na pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos. Os biofármacos são produzidos por meio dos métodos usados na biotecnologia, com a utilização de um sistema biológico vivo. (CARREIRA *et al*, 2013). O desenvolvimento dos biofármacos permitiu encontrar opções de tratamento para algumas das doenças mais complexas e de grande incidência como a esclerose múltipla, o mal de Alzheimer, os tumores cerebrais, a leucemia linfocítica crônica, o câncer, entre muitas outras. (MADEIRA *et al*, 2013).

Diante o exposto, o objetivo deste artigo é analisar e contextualizar as principais técnicas e aplicações da biotecnologia na saúde humana, com foco nas terapias gênicas, imunoterapias utilizando *CAR T CELLS* e no desenvolvimento de biofármacos. Buscamos elucidar as contribuições dessas inovações para a compreensão e tratamento de doenças, explorando suas aplicações práticas e o impacto na medicina e na indústria farmacêutica mundial.

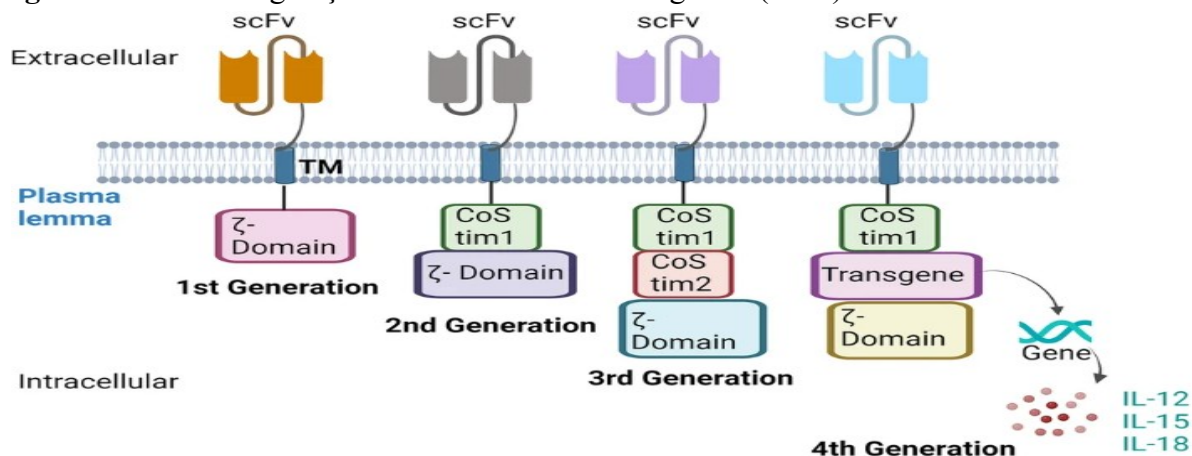
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi feita uma revisão de literatura objetivando a identificação de estudos relevantes e atualizados sobre os temas em questão. A busca foi feita em bases de dados eletrônicas, como o "Google Acadêmico" e "SciELO" publicados nos períodos de 2009 a 2023.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As células *T CAR* (receptor de antígeno quimérico) são uma forma avançada de terapia celular desenvolvida por imunologistas como Gideon Gross e Zelig Eshhar entre 1989 e 1993. Essas células são geneticamente modificadas para expressar receptores quiméricos, compostos por domínios extracelulares de ligação ao alvo derivados de anticorpos de cadeia única, domínios transmembrana, espaçadores e domínios intracelulares de sinalização como *CD3z*. As gerações de células *T CAR* evoluíram para incluir domínios coestimuladores intracelulares, melhorando a ativação e eficácia (HUANG *et al*, 2023). Como ilustrado na Figura 1, retirada do trabalho de Huang *et al*. (2023), a primeira geração dessas células apresenta seletividade citolítica. Posteriormente, a segunda geração introduziu domínios coestimuladores, enquanto a terceira combinação incluiu duas moléculas coestimuladoras. A mais recente, quarta geração conhecida como *TRUCK*, incorpora um cassete de expressão transgênica adicional para a síntese de citocinas e ativação do sistema imunológico inato.

Figura 1. Diferentes gerações de CARs Fonte: Huang *et al* (2023)

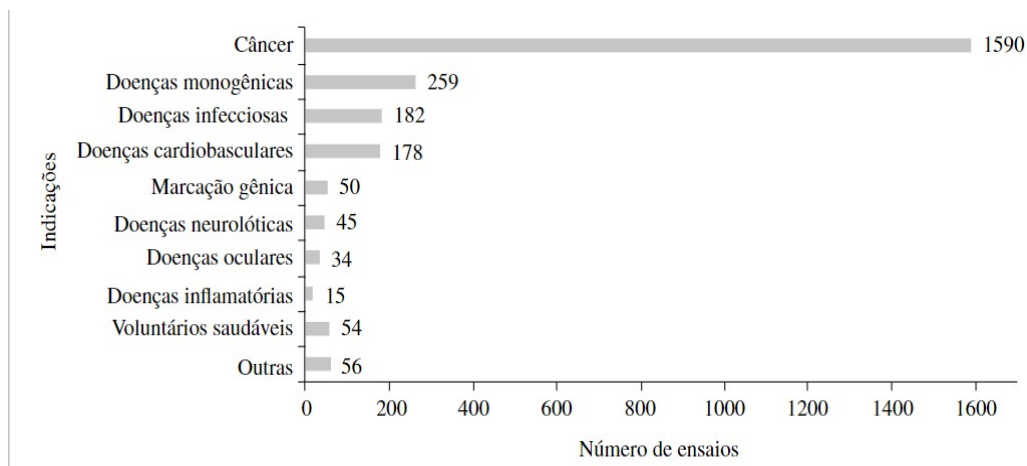


A terapia com células *T CAR* recebeu aprovação da FDA, destacando o *brexucabtagene autoleucl* (Tecartus, KTE-X19) para pacientes com leucemia linfoblástica aguda. No entanto, apesar dos avanços, a terapia enfrenta desafios significativos, como reações adversas graves, atividade antitumoral moderada, retirada de alérgenos, escape de antígeno, infiltração tumoral limitada e tráfico. Estes desafios destacam a necessidade contínua de pesquisas e melhorias para garantir o sucesso e segurança da terapia com células *T CAR* que podem mudar a vida de milhares de pessoas (HUANG *et al*, 2023).

Como já foi citado acima, outro segmento da biotecnologia com grande potencial é terapia gênica, que pode ser descrita como a modificação da expressão de um gene ou alterar as propriedades biológicas das células em um sentido terapêutico, por meio da administração de material genômico em um tecido biológico hospedeiro. Inicialmente, era aplicada exclusivamente para os distúrbios hereditários monogênicos, entretanto, com o avanço de tecnologias de engenharia genética o uso de terapias gênicas tem sido mais facilitado para a prevenção e manejo de algumas doenças intratáveis. A realização da terapia gênica começou a se mostrar possível a partir de desenvolvimentos da tecnologia do DNA recombinante, com a introdução de genes humanos em bactérias para a produção de proteínas humanas, como por exemplo, a insulina (GERALDO, 2022; REIS, 2010).

A terapia gênica possui dois métodos distintos de tratamento, sendo um voltado para doenças monogênicas e o outro direcionado a doenças multifatoriais. No tratamento de doenças monogênicas, é essencial identificar o gene responsável pela enfermidade, seguido pela edição e/ou inserção de cópias funcionais do gene para efetuar a correção. Por outro lado, o tratamento de doenças multifatoriais enfrenta desafios adicionais devido à interação combinada de vários genes que contribuem para a doença. Nestes casos, a complexidade é ampliada não apenas pela interação genética, mas também pela influência de fatores ambientais e epigenéticos (Silva, 2018). Avanços tecnológicos, como indicado na Figura 2, retirada do trabalho de Silva (2018), estão começando a demonstrar alguma eficácia na terapia gênica para doenças multifatoriais, onde indicações para o tratamento de câncer chegaram a 1590.

Figura 2. Indicações terapêuticas dos atuais ensaios clínicos de terapia gênica Fonte: Silva (2018)



Um aspecto relevante das terapias gênicas é a possibilidade de estabelecer a reversibilidade na modulação da expressão gênica de uma função celular inibida. Atualmente, os protocolos de tratamento para essas doenças enfrentam uma taxa de sucesso de cerca de 10%, apesar da relativa facilidade de aplicação em comparação com as doenças monogênicas. Esta baixa eficácia ressalta a necessidade de uma compreensão mais profunda da interação entre os fatores genéticos, ambientais e epigenéticos, visando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes (GERALDO, 2022).

Outras dificuldades que já foram identificadas da terapia gênica foram as seguintes: A adesão dos pacientes, pois em alguns casos os pacientes podem ter que se submeter a várias sessões de terapia genética, seja por problemas do DNA terapêutico dentro das células-alvo ou pela curta vida útil das células; Doenças causadas por alterações em vários genes, as quais dificultam ainda mais o tratamento eficaz via geneterapia; Risco de surgimento de tumores, pois se o DNA for integrado no lugar errado do genoma, por exemplo, em um gene supressor tumoral, poderá induzir o surgimento de um tumor, e, por fim, há a possibilidade de rejeição pelo sistema imunológico, por não reconhecer o novo gene e rejeitar as células portadoras do mesmo. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças (SILVA,2018).

Na esteira das terapias gênicas, os biofármacos vêm se expandindo de forma acelerada. Segundo Porto (2021), o financiamento desse tipo de área possibilita a ascensão da Biotecnologia, que será o centro de interesse dos demais setores científicos. Estes terão um papel fundamental em aumentar o arsenal de medicamentos a serem utilizados, o que, por sua vez, eleva os lucros e auxilia na disseminação do conhecimento científico.

Os biofármacos representam uma categoria inovadora de medicamentos produzidos a partir da Engenharia Genética, utilizando técnicas de DNA recombinante para criar proteínas terapêuticas. Estes agentes farmacêuticos têm como base proteínas que podem ser idênticas ou muito similares às produzidas pelo corpo humano. Esta similaridade permite que sejam utilizados para a reposição de proteínas em pacientes, representando uma revolução no tratamento de diversas doenças complexas. A grande vantagem dos biofármacos reside na sua homogeneidade e segurança, ao contrário das proteínas purificadas de amostras biológicas humanas, que podem apresentar riscos, como a possibilidade de conter vírus desconhecidos não detectados pelos testes disponíveis. A história dos biofármacos iniciou-se com a produção de insulina em 1982, utilizando a bactéria *Escherichia coli*, e desde então, a evolução tecnológica permitiu o desenvolvimento de diferentes gerações de biofármacos(CARREIRA *et al*,2013).

Como demonstrado no Quadro 1, abaixo, retirado do trabalho de Carreira *et al.* (2013),

este avanço tecnológico resultou na aprovação de diversos biofármacos e tratamentos ao longo dos anos, cada um com sua especificidade e impacto significativo na medicina moderna. Este quadro detalha diferentes biofármacos e seus respectivos anos de aprovação, destacando a crescente variedade de terapias geradas pela Engenharia Genética e seu uso para tratar uma ampla gama de condições médicas.

Quadro 1. Diferentes biofármacos e tratamentos Fonte: Carreira *et al* (2013)

Biofármaco	Tratamento	Ano de Aprovação
Insulina	Diabetes	1982
Interferon α	Leucemia	1986
Ativador de plasminogênio tecidual (tPA)	Infarto	1986
Hormônio do crescimento humano	Deficiências no crescimento	1987
Eritropoítina	Anemia	1989
G-CSF	Neutropenia	1991
Interleucina 2	Carcinoma renal	1992
Proteína morfogenética óssea (BMP2)	Reparo ósseo	1992
Fator de coagulação VIII	Hemofilia A	1994
Hormônio foliculo estimulante (FSH)	Infertilidade feminina	1995
Interferon β	Esclerose múltipla	1996
Fator de coagulação IX	Hemofilia B	1999
Anticorpo monoclonal	Câncer de mama	1998
Anticorpo monoclonal	Leucemia	2001
Anticorpo monoclonal	Asma	2003

O processo de produção e aplicação dos biofármacos é multifacetado, variando desde a manipulação dos segmentos de DNA que codificam as proteínas desejadas até a escolha de organismos e células adequadas para a expressão e replicação do DNA recombinante. Essa tecnologia possibilita a criação de biofármacos de diferentes gerações, desde os de primeira geração, representados por cópias fiéis das proteínas humanas de interesse, até os de segunda e terceira geração, caracterizados por modificações estratégicas na estrutura molecular para conferir maior eficácia, estabilidade e especificidade. No entanto, a aprovação e os altos custos desses produtos ainda representam desafios significativos para sua expansão no mercado, limitando o acesso e consumo em larga escala. A constante busca por inovação e aprimoramento técnico visam superar esses desafios, impulsionando a evolução e aplicação dos biofármacos no tratamento de doenças complexas e proporcionando uma perspectiva promissora no cenário da saúde e da indústria farmacêutica (CARREIRA *et al*,2013).

4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir, com base na revisão bibliográfica, que a biotecnologia está revolucionando a compreensão, diagnóstico e tratamento de doenças complexas, trazendo avanços notáveis como as terapias gênicas e as imunoterapias com *CAR T CELLS*. Estas inovações têm o potencial de corrigir irregularidades genéticas e combater o câncer, enquanto os biofármacos, produzidos pela engenharia genética, oferecem promissoras opções para tratar condições como esclerose múltipla e câncer. No entanto, é crucial reconhecer os desafios que acompanham essas inovações. Questões como a baixa eficácia das terapias gênicas em doenças multifatoriais e os elevados custos e barreiras de aprovação dos biofármacos representam obstáculos significativos. O futuro da biotecnologia na saúde humana é promissor, mas sua maximização exige uma abordagem contínua de pesquisa, inovação e

desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

BURGALETA ALONSO DE OZALLA, C. Visión actual de la terapia con células CAR-T. **Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS)**, v. 7, n. 1, p. 83–90, 30 maio 2022.

CAR-T: primeiro tratamento individualizado contra o câncer ganhará espaço no SUS. Disponível: <<https://www.oncoguia.org.br/conteudo/cart-primeiro-tratamento-individualizado-contra-o-cancer-ganhara-espaco-no-sus/15985/7/>>. Acesso em: 16 dez. 2023.

CARREIRA, A. C. O. et al. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. **Genética na Escola**, v. 8, n. 2, p. 168–177, 28 set. 2013.

GERALDO, J. M. VALENCIA, C. J. M. USO DE SISTEMAS NANOESTRUTURADOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER: DA RADIOTERAPIA À TERAPIA GENÉTICA. **Mário Penna Journal**, v. 1, n. 1, p. 18–33, 24 fev. 2023.

HUANG, Z. et al. CAR T-Cell therapy for the management of mantle cell lymphoma. **Molecular Cancer**, v. 22, n. 1, 31 mar. 2023.

MADEIRA, L.; BORSCHIVER, S.; PEREIRA, N. **Identificação de Biofármacos para Produção no Brasil.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <http://iis.org/CDs2011/CD2011CSC/CIIT_2011/PapersPdf/NA822WU.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2023.

MARTHO, L. J.; DEGASPERI, G. R.; TARSITANO, C. A. B. Imunoterapia com células t-car: bioengenharia contra a leucemia linfoblástica aguda car-t cells. **CuidArte, Enferm**, p. 168–173, 2017.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers.** Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells>>.

OLIVEIRA, T. A. **Imunoterapia de Células T CAR em Neoplasias Linfoides: Aplicações e Limitações.** [s.l.:s.n.]. Disponível: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/90761/2/173585.pdf>>.

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

REIS C. et al. **Biotecnologia para saúde no brasil.** BNDES Setorial, n.32, p. 193-230, mar. 2010.

SILVA, A. C. R. E; JÚNIOR, J. B. Realidades e perspectivas do uso de terapia gênica no tratamento de doenças. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 3, p. 122–127, 3 dez. 2018.

SOUZA, J. et al. **A NANOTECNOLOGIA DOS BIOFÁRMACOS NO TRATAMENTO**

DE PACIENTES COM DIABETES TIPO I E TIPO II . [s.l: s.n.]. Disponível em:
<https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2021/627_a_nanotecnologia_dos_biofarmacos_no_tratamento_de_pacientes_com_diabet.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2023.