



## IMPACTO DAS PROTEÍNAS RECOMBINANTES NA TERAPIA PERSONALIZADA

STEPHANY GONÇALVES DOS SANTOS; GABRIEL NOGUEIRA SOARES; ANA BEATRIZ RIBEIRO SILVA; LETICIA GARCIA CARDOSO; IVAN CARLOS DOS SANTOS

### RESUMO

A terapia personalizada tem revolucionado o tratamento médico, adaptando-se às características individuais dos pacientes e prometendo maior eficácia terapêutica. As proteínas recombinantes emergiram como ferramentas cruciais nesse campo, possibilitando tratamentos altamente específicos e eficazes para uma ampla gama de condições médicas complexas. Este trabalho objetiva analisar o impacto das proteínas recombinantes na terapia personalizada, discutindo os avanços tecnológicos, as aplicações clínicas e os desafios enfrentados. A revisão busca proporcionar uma visão abrangente do papel dessas proteínas na personalização de tratamentos médicos e suas implicações futuras para a medicina. Foi realizada uma revisão de literatura, abrangendo artigos científicos e estudos de caso relevantes sobre o uso de proteínas recombinantes na terapia personalizada. As fontes foram selecionadas com base em sua relevância e contribuição para o entendimento do tema. Os resultados indicam que as tecnologias de DNA recombinante têm revolucionado a produção de proteínas terapêuticas, aumentando a eficácia e a conveniência dos tratamentos. Biofármacos recombinantes têm sido aplicados com sucesso em áreas terapêuticas como distúrbios metabólicos, doenças hematológicas e oncologia, representando uma parcela significativa das aprovações de novos medicamentos. Na oncologia, a farmacogenômica tem permitido tratamentos adaptados ao perfil molecular dos pacientes, melhorando taxas de controle da doença e sobrevida. Conclui-se que as proteínas recombinantes desempenham um papel fundamental na terapia personalizada, oferecendo tratamentos mais eficazes e seguros para doenças crônicas e complexas. Apesar dos desafios, como a precisão na correspondência molecular e a estabilidade das proteínas, as tecnologias continuam a evoluir, prometendo expandir ainda mais seu impacto positivo na prática médica e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Biotecnologia; Biofármacos; Medicina de Precisão; Engenharia Genética.

### 1 INTRODUÇÃO

A utilização de proteínas recombinantes na terapia personalizada representa um avanço significativo na medicina moderna, proporcionando tratamentos adaptados às características genéticas e moleculares únicas de cada paciente. Essas proteínas são produzidas através da tecnologia de DNA recombinante, que permite modificar geneticamente organismos para produzir proteínas terapêuticas específicas com alta precisão. Desde sua introdução na década de 1980, esses biofármacos têm transformado o paradigma do tratamento médico, oferecendo alternativas mais eficazes e com menos efeitos adversos comparados aos tratamentos convencionais (Fares; Azzam, 2019).

Nos últimos anos, as proteínas recombinantes têm desempenhado um papel cada vez mais crucial no desenvolvimento de terapias personalizadas, representando um avanço significativo na medicina moderna. O número de proteínas recombinantes usadas para aplicações terapêuticas aumentou substancialmente, impulsionado pelos avanços na tecnologia

de expressão proteica e pela demanda (Sanchez-Garcia et al., 2016).

A capacidade de personalizar terapias com base no perfil molecular de cada paciente é particularmente relevante em condições médicas complexas, como câncer, doenças metabólicas e distúrbios hematológicos. A oncologia, por exemplo, tem visto um crescimento significativo no uso de terapias personalizadas, onde informações genéticas específicas do tumor são utilizadas para selecionar tratamentos que melhor se adequam às características biológicas da doença de cada indivíduo (Sanchez-Garcia et al., 2016). Essa abordagem não só aumenta a eficácia do tratamento, melhorando taxas de resposta e sobrevivência, mas também minimiza os efeitos colaterais ao direcionar terapeuticamente agentes para os alvos moleculares relevantes (Fares; Azzam, 2019).

O objetivo deste trabalho é analisar o impacto das proteínas recombinantes na terapia personalizada, discutindo os avanços, aplicações clínicas e os desafios enfrentados. Esta revisão de literatura busca proporcionar uma visão abrangente do papel das proteínas recombinantes na personalização de tratamentos médicos e suas implicações futuras para a medicina.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionadas bases de dados eletrônicas relevantes, incluindo PubMed, Web of Science, Consensus e Google Scholar, para a busca de artigos pertinentes. Os critérios de inclusão utilizados foram que os artigos devem ter sido publicados nos últimos 10 anos, ser revisados por pares, estar disponíveis em inglês, e abordar o uso de proteínas recombinantes na terapia personalizada. Foram excluídos estudos que não apresentavam dados experimentais, revisões de baixa relevância e artigos duplicados. A estratégia de busca utilizou os termos: "proteínas recombinantes", "terapia personalizada", "terapia direcionada" e "engenharia de proteínas". Após a triagem inicial baseada nos títulos e resumos dos artigos recuperados, os artigos potencialmente relevantes foram selecionados para leitura completa. A análise de dados consistiu na extração de informações detalhadas de cada estudo selecionado e suas referências pertinentes. Uma análise qualitativa dos dados foi conduzida para identificar tendências emergentes, avanços tecnológicos significativos e os impactos das proteínas recombinantes na personalização dos tratamentos médicos.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A terapia personalizada, também conhecida como medicina personalizada, visa adaptar o tratamento médico às características individuais de cada paciente. Essa abordagem considera fatores como constituição genética, ambiente e estilo de vida para otimizar os resultados terapêuticos. O conceito ganhou força em vários campos, incluindo saúde mental, oncologia e farmacoterapia, prometendo tratamentos mais eficazes e direcionados (Bizzarri et al., 2021).

O campo em evolução da medicina personalizada está desempenhando um papel cada vez mais importante na prevenção, diagnóstico, prognóstico e terapias. Sua relevância no gerenciamento clínico é evidenciada pela introdução recente de diversas terapias individualizadas e molecularmente direcionadas na prática clínica de rotina, com maior eficácia e/ou toxicidade reduzida (Jackson e Chester, 2014). O objetivo da medicina personalizada é administrar os medicamentos certos aos pacientes certos no momento certo (Linsley et al., 2021). Esta abordagem resultou em uma transição da dosagem e das prescrições baseadas na população para a individualização do paciente, tanto no desenvolvimento de medicamentos quanto na prática clínica. Além disso, a indústria farmacêutica reconhece que a produção de "medicamentos de sucesso" com efeitos amplos na população será cada vez menos provável no futuro; em vez disso, serão necessários medicamentos mais específicos para subpopulações de pacientes (Ingelman-Sundberg, 2015).

As proteínas recombinantes são uma ferramenta crucial na abordagem da terapia personalizada, permitindo tratamentos altamente específicos e eficazes para uma ampla gama

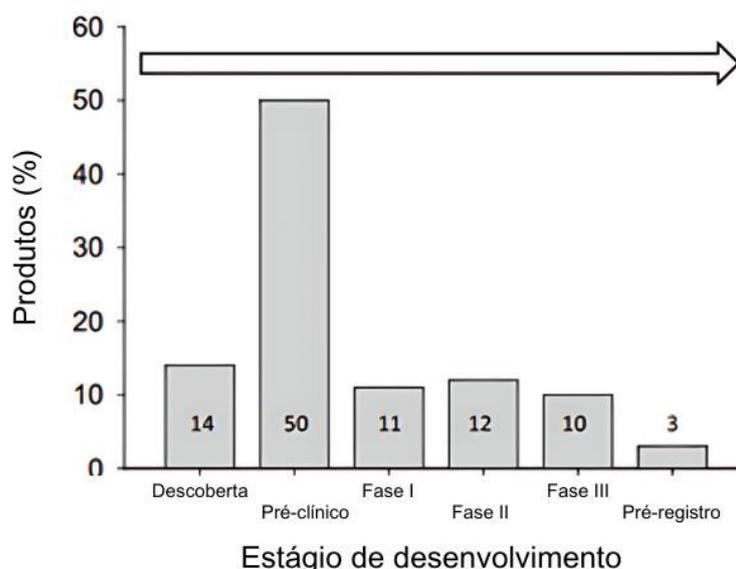
de condições médicas complexas (Sanchez-Garcia et al., 2016). A tecnologia de DNA recombinante revolucionou a produção de proteínas terapêuticas ao possibilitar a modificação precisa e controlada de organismos hospedeiros, como bactérias, leveduras e células de mamíferos, para expressar proteínas humanas com características terapêuticas desejadas. Isso não só aumentou a eficácia dos tratamentos, mas também reduziu a frequência de administração, proporcionando uma gestão mais conveniente das terapias crônicas, o que é particularmente benéfico para pacientes e profissionais de saúde (Fares e Azzam, 2019).

Uma das principais vantagens da produção de proteínas recombinantes é a possibilidade de fabricá-las em larga escala de forma consistente, garantindo qualidade e eficácia. Além disso, essas proteínas são mais facilmente purificadas, o que reduz a presença de impurezas e, consequentemente, os efeitos colaterais. Em contraste, medicamentos derivados de fontes naturais podem conter contaminantes devido ao processo de purificação menos controlado (Jefferis, 2021; Pollet et al., 2021).

Essas proteínas também podem ser projetadas para atender às necessidades individuais dos pacientes, com potencial de melhorar significativamente a eficácia dos tratamentos. A capacidade de modificar proteínas recombinantes para otimizar suas propriedades terapêuticas, como a estabilidade, a especificidade de ligação e a redução de efeitos colaterais, abre novas fronteiras na medicina personalizada, proporcionando tratamentos mais precisos e eficazes (Fares e Azzam, 2019).

O campo das tecnologias avançadas de DNA recombinante desempenha um papel crucial na produção de medicamentos (Figura 1), com aproximadamente 400 fármacos proteicos aprovados e mais de 1300 em desenvolvimento, abrangendo uma variedade de condições médicas (Sanchez-Garcia et al., 2016). O bioprocessamento moderno, incluindo o uso de dispositivos de alto rendimento para otimização eficaz de bioprocessos, tem não apenas melhorado a eficiência, mas também aumentado o rendimento na produção dessas proteínas terapêuticas (Tripathi e Shrivastava, 2019).

**Figura 1** - Desenvolvimento de novos medicamentos baseados em proteínas recombinantes e porcentagem aproximada atualmente em cada etapa.

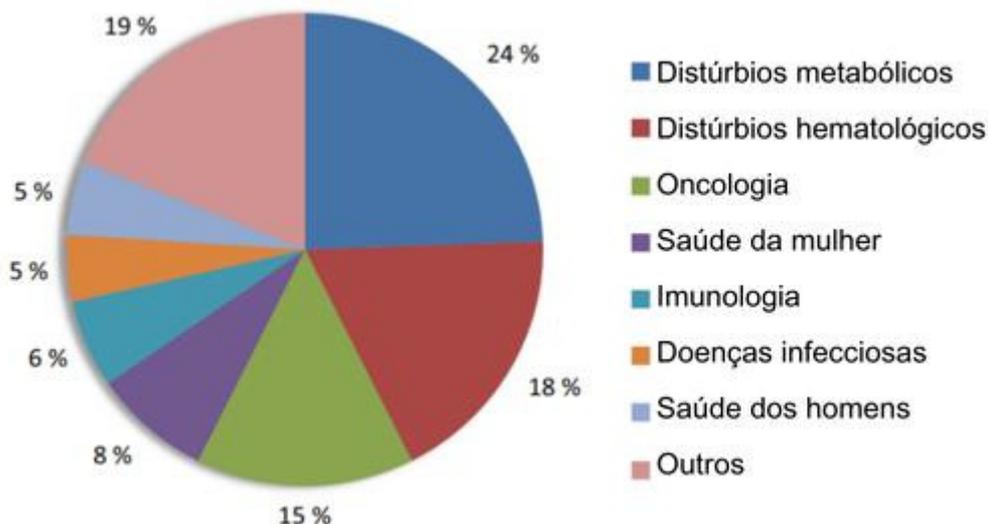


**Fonte:** Adaptado de Sanchez-Garcia et al. (2016).

Atualmente, as áreas terapêuticas que mais têm se beneficiado dos biofármacos recombinantes (Figura 2) são os distúrbios metabólicos, como diabetes tipo 1, tipo 2, obesidade e hipoglicemia, as doenças hematológicas, como anemia renal, hemofilia A e distúrbios de

coagulação, e a oncologia, incluindo melanoma, câncer de mama e colorretal. Estas áreas representam aproximadamente 24%, 18% e 15% das aprovações de biofármacos, respectivamente (até 2015). A aplicação dessas terapias tem revolucionado o tratamento dessas condições, proporcionando opções mais eficazes e específicas que melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Sanchez-Garcia et al., 2016).

**Figura 2** - Quantidade de proteínas recombinantes comercializadas (expressas em porcentagem) aplicadas a cada área terapêutica. Coloridas em rosa, outras áreas terapêuticas (<5% cada) incluem doenças relacionadas à cardiologia, sistema nervoso central, oftalmologia e dermatologia, entre outras.



**Fonte:** Adaptado de Sanchez- Garcia et al. (2016).

Muitos desses medicamentos baseados em proteínas recombinantes são utilizados na terapia personalizada. Entre os medicamentos já bem estabelecidos no mercado estão:

- Peginterferon alfa-2a: modificado com polietilenoglicol para prolongar sua meia-vida e reduzir a frequência de administração, tem sido fundamental no tratamento da hepatite C (Shi, 2020; Hsu et al., 2021).
- Enzimas Lisossômicas Recombinantes: São aplicadas em doenças metabólicas hereditárias, como a doença de Gaucher e a doença de Fabry (Baldo, 2015).
- Anticorpos Monoclonais: Essas proteínas são personalizadas para tratamento de câncer, doenças autoimunes e outras condições, como o Trastuzumabe, utilizado em tratamento de câncer de mama HER2-positivo (Jagosky e Tan, 2021).
- Fator de Coagulação Recombinante VIIa: Usado em pacientes com hemofilia A ou B que desenvolveram inibidores contra os fatores VIII e IX (Matino, 2015).

Na terapia personalizada contra o câncer, por exemplo, a farmacogenômica emergiu como um componente crucial, permitindo tratamentos adaptados ao perfil molecular único de cada paciente. Iniciativas como o estudo I-PREDICT têm utilizado informações genéticas específicas dos tumores para selecionar tratamentos mais eficazes, reduzindo assim os efeitos colaterais e melhorando significativamente as taxas de controle da doença e a sobrevivência dos pacientes (Sicklick et al., 2019).

Além disso, o desenvolvimento de imunotoxinas recombinantes e conjugados de anticorpos e fármacos tem permitido uma abordagem mais precisa e direcionada às células cancerígenas. No entanto, desafios como a imunogenicidade e efeitos fora do alvo ainda precisam ser superados para maximizar a eficácia dessas terapias (Li et al., 2017; Padayachee

et al., 2017).

Apesar dos avanços, a terapia personalizada enfrenta desafios significativos, como a precisão na correspondência molecular entre o paciente e o tratamento ideal, bem como o acesso a medicamentos personalizados. Formulações altamente concentradas de proteínas recombinantes frequentemente enfrentam problemas como alta viscosidade e tendência à agregação. Estratégias para mitigar esses desafios incluem a otimização das interações intermoleculares por meio de excipientes específicos e o uso de técnicas avançadas de formulação, essenciais para garantir a estabilidade e a eficácia dos medicamentos (Baek e Zydney, 2018). Além disso, estão sendo exploradas modificações químicas e nanoencapsulação para melhorar a estabilidade e a meia-vida das proteínas terapêuticas, maximizando assim sua eficácia clínica (Fares e Azzam, 2019).

Esses resultados destacam não apenas os avanços promissores das proteínas recombinantes na personalização dos tratamentos médicos, mas também os desafios contínuos e as futuras oportunidades para aprimorar essas terapias no contexto da medicina personalizada. As proteínas recombinantes representam uma fronteira promissora na terapia personalizada, oferecendo não apenas tratamentos mais eficazes e seguros, mas também abrindo novas possibilidades para o tratamento de condições médicas complexas de forma individualizada.

O avanço tecnológico e clínico contínuo nesse campo promete expandir ainda mais seu impacto positivo na prática médica. Isso não apenas melhora os resultados clínicos, mas também expande as fronteiras do que é possível na medicina, oferecendo esperança para o tratamento de condições anteriormente difíceis ou impossíveis de tratar. Assim, transforma a maneira como tratamos doenças individualizadas e melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Em suma, as proteínas recombinantes são uma ferramenta essencial na terapia personalizada, com um impacto profundo na eficácia, segurança e acessibilidade dos tratamentos médicos. À medida que a tecnologia e a ciência continuam a avançar, o papel dessas proteínas na medicina personalizada tende a crescer, prometendo transformações significativas na forma como as doenças são tratadas e gerenciadas.

#### 4 CONCLUSÃO

Proteínas recombinantes desempenham um papel crucial na terapia personalizada, oferecendo tratamentos mais eficazes e seguros para condições médicas complexas. Esta revisão demonstrou que há avanços significativos na produção de biofármacos, com aumento da eficácia e a conveniência dos tratamentos. As aplicações clínicas abrangem áreas como oncologia, doenças hematológicas e distúrbios metabólicos, destacando-se pelo sucesso na personalização terapêutica. Os desafios, como a precisão na correspondência molecular e a estabilidade das proteínas, são superados com o avanço tecnológico contínuo. A pesquisa evidenciou que as proteínas recombinantes são uma ferramenta essencial na medicina moderna, com um impacto positivo crescente na prática clínica e na qualidade de vida dos pacientes. Assim, o estudo alcançou seus objetivos de analisar e discutir o impacto dessas proteínas na personalização de tratamentos médicos, revelando um futuro promissor para a medicina personalizada.

#### REFERÊNCIAS

BAEK, Y.; ZYDNEY, A. L. Intermolecular interactions in highly concentrated formulations of recombinant therapeutic proteins. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 53, p. 59–64, out. 2018.

BALDO, B. A. Enzymes Approved for Human Therapy: Indications, Mechanisms and

Adverse Effects. **BioDrugs**, v. 29, n. 1, p. 31–55, fev. 2015.

BIZZARRI, M. et al. Personalization of medical treatments in oncology: time for rethinking the disease concept to improve individual outcomes. **EPMA Journal**, v. 12, n. 4, p. 545–558, 7 out. 2021.

FARES, F.; AZZAM, N. Development of long-acting recombinant glycoprotein hormones by increasing the carbohydrate content. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 4, p. 1017–1022, abr. 2019.

HSU, S. J. et al. Ropeginterferon Alfa-2b administered every two weeks for patients with genotype 2 chronic hepatitis C. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 3, p. 956–964, 1 mar. 2021.

INGELMAN-SUNDBERG, M. Personalized medicine into the next generation. **Journal of Internal Medicine**, v. 277, n. 2, p. 152–154, 26 jan. 2015.

JACKSON, S. E.; CHESTER, J. D. Personalised cancer medicine. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 2, p. 262–266, 12 maio 2014.

JAGOSKY, M.; TAN, A. R. Combination of pertuzumab and trastuzumab in the treatment of her2- positive early breast cancer: A review of the emerging clinical data. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 13, p. 393–407, 2021.

JEFFERIS, R. Recombinant Proteins and Monoclonal Antibodies. **Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology**, v. 175, p. 281–318, 2021.

LI, M. et al. Clinical targeting recombinant immunotoxins for cancer therapy. **OncoTargets and Therapy**, v. Volume 10, p. 3645–3665, jul. 2017.

LINSLEY, P. S.; GREENBAUM, C. J.; NEPOM, G. T. Uncovering Pathways to Personalized Therapies in Type 1 Diabetes. **Diabetes**, v. 70, n. 4, p. 831–841, 16 mar. 2021.

MATINO, D. et al. Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. **The Cochrane library**, 16 dez. 2015.

PADAYACHEE, E. et al. Human Antibody Fusion Proteins/Antibody Drug Conjugates in Breast and Ovarian Cancer. **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 44, n. 5, p. 303–310, 11 set. 2017.

POLLET, J.; CHEN, W. H.; STRYCH, U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 170, p. 71–82, 1 mar. 2021.

SANCHEZ-GARCIA, L. et al. Recombinant pharmaceuticals from microbial cells: a 2015 update. **Microbial Cell Factories**, v. 15, n. 1, 9 fev. 2016.

SHI, J. Evaluation of Peginterferon alfa-2a Response Rate in HBe-Negative Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Pakistan Journal of Zoology**, v. 53, n. 3, p.

835–842, 2020.

SICKLICK, J. K. et al. Molecular profiling of cancer patients enables personalized combination therapy: the I-PREDICT study. **Nature Medicine**, v. 25, n. 5, p. 744–750, 22 abr. 2019.

TRIPATHI, N. K.; SHRIVASTAVA, A. Recent Developments in Bioprocessing of Recombinant Proteins: Expression Hosts and Process Development. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 7, n. 420, 20 dez. 2019.