



biotech

INFORMAÇÃO CIENTÍFICA SOBRE BIOTECNOLOGIA

BIOFÁBRICAS

Dos vegetais emerge uma nova fonte de substâncias terapêuticas



O setor médico-farmacêutico está de olho na viabilidade econômica das proteínas recombinantes produzidas em plantas

Nem bem começou a fase das frutas e legumes melhorados em termos nutricionais pela engenharia genética e a biotecnologia traz, desta vez, plantas que funcionam como biofábricas – ou biorreatoras. Esses vegetais têm sido geneticamente modificados para que produzam enzimas, vacinas, anticorpos, proteínas terapêuticas e biopolímeros para o setor médico, para a indústria farmacêutica e para a saúde animal. Muito em breve, portanto, haverá uma nova fonte de produção de hormônios e insulina humana, hoje largamente obtidos por meio de técnicas de DNA recombinante que empregam bactérias. “O mais importante do processo é que as substâncias sejam as mesmas, não importando a fonte”, comemora a médica Ceci Mendes Carvalho, do Setor de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Mas por que empregar plantas para fabricar todas essas substâncias? “É muito mais barato e pode-se produzir em grande escala”, adianta o pesquisador Elíbio Rech, Ph.D. em Genética Molecular da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia. “Trata-se de uma solução atrativa e viável”, prossegue. O argumento baseia-se em alguns pilares fundamentais das pesquisas desenvolvidas até agora.

Os vegetais produzem proteínas recombinantes equivalentes à sua forma nativa, com pouco investimento de capital inicial, resultando em produtos seguros para o consumidor. “Como não há possibilidade de contaminação, o uso de plantas evita gastos com purificação de potenciais organismos causadores de doenças em humanos”, explica Rech.

Além disso, as substâncias recombinantes de origem vegetal têm demonstrado estabilidade, oferecendo vantagens de estocagem e transporte. De acordo com os estudos, a expressão das proteínas permanece estável em temperatura ambiente, sem nenhuma perda de atividade. Por todas essas características, a expectativa é de que cheguem ao menor preço possível às mãos de médicos e farmacêuticos. “O cenário para dez anos é de total influência da biogenética”, prevê o pesquisador da Embrapa.

A comunidade científica vem buscando maneiras mais simples e econômicas de obter tais recursos. Só os Estados Unidos já estudam 390 moléculas recombinantes. “O custo de produção de proteínas no sistema vegetal é bem menor e pode ser explorado, por exemplo, em programas de imunização em massa, no caso das vacinas comestíveis”, comenta o



Milho e tabaco produzem hormônios e insulina

pesquisador Marcelo Menossi, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Os volumes são preciosos. Sementes de soja produzidas pela Embrapa contêm em torno de 20 µg do anticorpo scFv-anti-tn por unidade. Estima-se que seu cultivo em estufas, na área de um hectare, resulte em cerca de 4 kg do anticorpo, com um valor de mercado de R\$ 4 milhões, o que equivale a mil reais o grama. “Já é uma agregação de valor enorme, mas ainda não sabemos o limite máximo de substância que uma planta pode fabricar”, pondera Rech.

Apesar da animação, o pesquisador recomenda que essa modalidade da biogenética não seja praticada no campo aberto. “Por questões de biossegurança, as plantas que agem como biofábricas não devem cair na cadeia alimentar”, alerta Rech. “O ideal é que sejam confinadas numa área restrita”.



VEJA MAIS



Conheça, nas páginas seguintes, as plantas utilizadas, as substâncias em teste e as vacinas comestíveis.

BIORREATORES

Várias plantas já são usadas como reatores naturais



A lista inclui grãos como o milho e a ervilha, além do tabaco e da alfafa, entre outras espécies



1. Genes que expressam hormônios, insulina e anticorpos são inseridos nas sementes das plantas.
2. Milho e tabaco são mais utilizados porque têm alta produção de biomassa.
3. Ainda na semente, o vegetal já começa a produzir as substâncias de interesse.
4. Retira-se a substância. Um hectare de soja pode fabricar 4 kg de anticorpos.

Tão importante quanto saber o que produzir é conhecer onde desenvolver a substância. Isso porque uma série de fatores está diretamente envolvida no resultado, a exemplo do tipo de biomolécula a ser fabricada, da quantidade necessária e do custo de purificação, entre outros. Muitas plantas conhecidas têm sido empregadas como reatores naturais. Arroz, trigo, milho, alfafa, batata, ervilha, canola, soja, tabaco e, em menor escala, tomate já ganharam essa nova atribuição.

“O milho e o tabaco são muito utilizados, tanto pela alta produção de biomassa como pela facilidade de transformação e manipulação *in vitro*”, diz o biólogo Victor Augustus Marin, pesquisador visitante do setor de Biologia Molecular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Uma outra grande vantagem do tabaco está no fato de ela não ser uma cultivar integrante da cadeia alimentar, oferecendo um risco muito baixo de mistura com outros alimentos.

De acordo com Marin, a alfafa e o tabaco podem fabricar 25 e 100 toneladas de biomassa por hectare, respectivamente. Já o trigo, o arroz e

o milho produzem, respectivamente, 3, 6 e 12 toneladas por hectare de sementes. No caso da alfafa e também da alface, contudo, os estudos indicam que a expressão de proteínas recombinantes em órgãos vegetativos, como as folhas, apresenta uma grande desvantagem, uma vez que elas se originam em um ambiente aquoso e, por isso, são freqüentemente instáveis, o que resulta em baixa produção.

O milho igualmente causa problemas devido à sua fácil polinização na natureza, de acordo com o pesquisador Elíbio Rech, da Embrapa. O tabaco, por sua vez, tem como desvantagem os alcalóides que contém, os quais dificultam a produção e a purificação de várias moléculas.

A Embrapa, por exemplo, prefere a soja nas pesquisas que realiza. “Conseguimos produzir dez vezes mais soja em laboratório que no campo”, justifica Rech. Além do domínio da tecnologia, o pesquisador destaca a eficiência da produção dessa planta em casa de vegetação (estufa que pode ter controle de temperatura) e sua capacidade de acumular proteínas na semente.

BREVES



DNAs artificiais

Pesquisadores dos Estados Unidos acharam novos meios de “amarrar” bases artificiais de DNA, mais robustas e resistentes que as naturais. As técnicas podem ajudar na criação de material genético alterado para aplicações na medicina e na biotecnologia. Floyd Romesberg e co-autores do Instituto de Pesquisa de Scripps, em La Jolla, Califórnia, descobriram uma enzima capaz de montar DNAs. Noutro estudo, com a mesma finalidade, Steven Benner, da Universidade da Flórida, usou uma enzima fabricada pelo HIV. A enzima de Benner pode até mesmo fazer múltiplas cópias de DNA não-natural, abrindo a possibilidade de que o código genético faça cópias de si mesmo.

http://www.cib.org.br/em_dia.php?id=419



Bactéria contra a dengue

O Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo (IPT) desenvolveu um bioinseticida capaz de combater o mosquito da dengue, *Aedes aegypti*, sem agredir o meio ambiente. Em lugar da química, o produto utiliza, como princípio ativo, a bactéria *Bacillus thuringiensis*, que produz uma endotoxina letal ao ser ingerida pela larva do inseto.

O bioinseticida deve chegar ao mercado ainda este ano.

http://www.cib.org.br/em_dia.php?id=420



Recuperação muscular

Pesquisadores da Universidade da Pensilvânia (EUA) estão aumentando a potência muscular de ratos com o uso da terapia gênica. Por meio do adenovírus, eles aplicaram o gene que expressa a ação do crescimento do IGF-1 no genoma dos animais. A idéia é reparar células e fibras para combater doenças musculares degenerativas, mas muitos esportistas já demonstram interesse pela técnica para ganhar força atlética.

http://www.cib.org.br/em_dia.php?id=421



Leia mais sobre estes assuntos:
www.cib.org.br

NO LABORATÓRIO

Cereais e tabaco a serviço da medicina

 Diversos anticorpos, hormônios e proteínas têm sido extraídos de plantas melhoradas, prometendo facilidades terapêuticas

Por meio de modificações genéticas no tabaco, cientistas vêm conseguindo produzir proteínas solúveis, como a albumina sérica, indispensável para a manutenção do equilíbrio osmótico do sangue, assim como o hormônio do crescimento. Das sementes de cereais, por sua vez, já são obtidos anticorpos, que, aliás, deverão se tornar a primeira geração de biofármacos a ser comercializada. No Brasil, existem estudos em franca evolução voltados para a produção, em sementes de soja, dos anticorpos scFv-anti-tn e scFv-CD-18, utilizados para o diagnóstico de câncer de mama. Sem contar a fabricação de antianêmicos e anticoagulantes.

“O que tem sido produzido em bactérias geneticamente alteradas, com destaque para o hormônio de crescimento e a insulina, já representou um grande avanço na terapia clínica”, avalia o endocrinologista Sérgio Atala Dib, da Casa do Diabético da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). “Nas plantas, a produção deverá ser maior e baratear os custos dessas substâncias”, vislumbra.

Para completar, os vegetais melhorados pela engenharia genética ainda vão atuar como vacinas comestíveis, ou seja, alimentando ao mesmo tempo em que ajudam no combate a doenças. “Em vários países, há pesquisas adiantadas com batata, alface e banana, que prometem ajudar a prevenir enfermidades como a raiva, a febre aftosa e a hepatite B”, conta a pesquisadora Maitê Vaslin de Freitas e Silva, do Laboratório de Genética Molecular Vegetal da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).



Veja, no quadro abaixo, alguns exemplos de substâncias em desenvolvimento.

Principais proteínas recombinantes produzidas em plantas

Proteína	Planta
Substâncias terapêuticas humanas	
Hormônio do crescimento humano	• Tabaco, girassol e soja
Albumina humana	• Tabaco e batata
Alfa-interferon	• Arroz
Eritropoietina	• Tabaco
Fosfatase alcalina humana	• Tabaco
Apropitina	• Milho
Colágeno	• Tabaco
Fator IX	• Soja
Alfa1-antitripsina	• Arroz
Anticorpos recombinantes	
Anticorpo scFv-anti-tn	• Soja
Anticorpo scFv CD-18	• Soja
Anticorpo IgG1	• Tabaco
Anticorpo IgM	• Tabaco
Anticorpo SIgA/G	• Tabaco
Anticorpo scFv	• Tabaco
Anticorpo IgG	• Soja
Anticorpo LSC	• Alga
Vacinas recombinantes	
Vírus da hepatite B	• Tabaco e alface
Glicoproteína do vírus da raiva	• Tomate
Vírus Norwalk	• Tabaco e batata
Antígeno para diabetes	• Tabaco e batata
Toxina B da cólera	• Tabaco e batata
Doenças enterotoxigênicas	• Alface e batata
Vírus da gastroenterite suína	• Tabaco e milho
Polímeros industriais	
Proteínas da teia de aranha	• Soja, algodão e batata



FALE COM O CIB

Se você tem sugestões de temas a serem abordados nas próximas edições, entre em contato conosco. E-mail da redação: faleconosco@cib.org.br
Endereço: R. André Ampère, 34 - Unidade 12 - Brooklin Paulista - São Paulo - CEP: 04562-080



IMUNOLOGIA

Vacinas comestíveis: solução barata e saudável



A idéia é inserir nos alimentos propriedades imunológicas

A chamada terceira geração dos alimentos transgênicos envolve a tentativa de aprimorá-los em termos nutricionais. Mas a observação atenta das plantas que funcionam como biofábricas permitiu mais que isso. Frutas, verduras e legumes podem ser excelentes fabricantes e condutores de vacinas.

Os estudos avançam mundo afora. Na Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, pesquisadores estão desenvolvendo, em parceria com a Universidade de São Paulo (USP), amostras de alface e tomate que combatem a diarreia. A mesma propriedade deve ser aplicada em breve na banana.

Existem outras pesquisas que usam a batata, na qual, contudo, há um problema a ser vencido: como ela não é consumida *in natura*, seu cozimento degradaria a proteína correspondente ao antígeno. Mesmo assim, esse alimento foi escolhido por cientistas

sul-coreanos para hospedar genes capazes de atacar a doença de Alzheimer. Noutro trabalho, divulgado na revista *Nature Biotechnology*, pesquisadores também usaram a batata como veículo para uma vacina contra o cólera.

A semente do milho, por sua vez, é alvo de um estudo da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) para criar uma vacina comestível contra a coccidiose, que ataca as aves. “A idéia é misturar essa planta transgênica à ração das aves, imunizando-as”, explica o pesquisador Marcelo Menossi. Em parceria com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), o time da Unicamp tenta ainda expressar no milho uma proteína própria para combater o bacilo da tuberculose.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), a Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) e a Universidade Estadual Norte-Fluminense (UENF) também têm feito pesquisas inovadoras no que se refere ao uso de plantas

como biofábricas. Uma delas visa à expressão, em folhas de tabaco, de anticorpos contra a febre aftosa, uma das doenças que mais prejudicam a bovinocultura brasileira. “Queremos adicionar essas folhas geneticamente modificadas à ração dos animais para imunizar o rebanho”, conta a pesquisadora Maitê Vaslin de Freitas e Silva, do Laboratório de Genética Molecular Vegetal da UFRJ.

Em outro estudo, o grupo de cientistas testa métodos para expressar, em folhas de alface, uma proteína capaz de proteger seus consumidores contra a hepatite B. “Por ser um alimento que se come cru, a alface pode funcionar como biofábrica de várias substâncias importantes”, observa a pesquisadora.

Apesar de cotidianos na mesa das pessoas, esses produtos, evidentemente, não serão comercializados nem em feiras livres nem nos supermercados. Os próprios cientistas querem rígido controle, a fim de evitar que tais vegetais caiam na cadeia alimentar. Uma das opções seria vendê-los em pó e cápsulas, mas sempre sob prescrição médica.

Pesquisas ganham espaço nos centros científicos



Instituições brasileiras investem em vacinas comestíveis e biofármacos

Canadá e Estados Unidos encontram-se na linha de frente dos estudos e já caminham para a comercialização das substâncias resultantes de vegetais que atuam como biofábricas. O Brasil também está preparado para utilizar as plantas geneticamente modificadas (GMs) como fonte geradora de biofármacos. “Precisamos apenas que o aparelho burocrático acompanhe a evolução das pesquisas”, afirma o professor Marcelo Menossi, do Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Entre os projetos desenvolvidos pela

Unicamp, a produção da insulina humana e do hormônio de crescimento em milho merece destaque. A empreitada, financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), está sendo tocada há mais de dez anos e as instituições estudam, agora, uma forma de licenciar os produtos. “O maior impacto da pesquisa será a redução dos custos para o consumidor”, explica Menossi. Atualmente, 60% da insulina humana e uma boa parte do hormônio do crescimento usados por médicos e pacientes provêm de bactérias e leveduras.

CBMEG-UNICAMP



Na Unicamp, produção de insulina em milho

Já a Embrapa trabalha sobre projetos para a produção de hormônio do crescimento humano, do fator IX e de anticorpos contra o câncer em sementes de soja, assim como no desenvolvimento de alface e tomate GMs com antígenos contra a diarreia, todos eles em cooperação com as

Universidades de Brasília, de São Paulo e Federal de Minas Gerais, com o Instituto Butantan e com a própria Unicamp. Os pesquisadores de Brasília também pretendem isolar polímeros fabricados por genes de teia de aranha para dar origem a fibras de alta resistência, que poderão ser usadas em tecidos e fios de sutura.



sobre biotecnologia e seus benefícios, aumentando a familiaridade de todos os setores da sociedade com o tema. É meta do CIB, também, estabelecer-se como fonte de informações para jornalistas, pesquisadores, empresas e instituições interessadas em biotecnologia. Para tanto, possui um grupo de conselheiros, formado por cientistas e especialistas de diversas áreas de atuação.

• Veja mais informações no nosso site: www.cib.org.br

O CIB é uma organização não-governamental e uma associação civil sem fins lucrativos e sem nenhuma conotação político-partidária ou ideológica. Seu objetivo é divulgar informações técnico-científicas

www.cib.org.br



Coordenação geral Eugênio Araújo
Editor executivo Antonio Celso Villari
Editor médico Dr. Paulo Augusto de Almeida Junqueira
Conselho editorial Dr. Sérgio Atala Dib (Unifesp)
 Elíbio Rech (Embrapa)
 Maitê Vaslin de Freitas e Silva (UFRJ)
 Victor Augustus Marin (Fiocruz)
Colaboradores Débora Marques
 Guilherme Sierra
 Tatiana Engelbrecht
 Vinícius Carvalho
Gerência Técnica Cacalo Kfourri
Fotografia / coordenação Sérgio Brito
Designer gráfico Jacqueline Ambrósio
Apoio operacional Jacqueline Ambrósio