

Plantas que se transformam em fábricas de proteínas

por FLÁVIA NATÉRCIA

INSULINA HUMANA JÁ É PRODUZIDA COMERCIALMENTE A PARTIR DO CÁRTAMO

A empresa canadense de biotecnologia Symbiosys acaba de alcançar a produção, em escala comercial, de insulina humana em plantas de cártamo (*Carthamus tinctorius*). Se cumprir sua promessa, será um grande passo para a indústria de biotecnologia: atender a crescente demanda por insulina, o hormônio que controla os níveis de açúcar no sangue, sem ocupar vastas extensões de terra. O nível atingido de acumulação da proteína nas sementes ultrapassou a meta de 1%: 1,2% da proteína total da semente. De acordo com Andrew Baum, presidente da Symbiosys, para prover esse mercado em expansão é necessária uma expansão no volume produzido, bem como uma redução nos custos de produção. "Estimamos que a

produção de insulina no cártamo vá reduzir os custos de produção em 70% ou mais, e os preços do produto em mais de 40%, por meio de um sistema cuja escala pode ser facilmente ampliada à medida que aumenta a demanda", projeta Baum.

O mercado global de insulina foi estimado em US\$ 7,5 bilhões em 2005, e deve atingir quase o dobro, US\$ 14,5 bilhões, em 2010, ano em que a Symbiosys pretende lançar sua insulina fabricada em plantas. Essas projeções se baseiam na ampliação do diagnóstico e no aumento da incidência (número de casos novos) do diabetes, doença que afeta mais de 170 milhões de adultos no mundo, mais de 5 milhões no Brasil. O diabetes é uma das princi-

pais causas de cegueira, problemas renais e amputação de membros inferiores, bem como de morte por doenças cardiovasculares. Segundo projeção da Federação Internacional de Diabetes, sediada em Bruxelas (Bélgica), em 2025 o número de portadores dessa doença no planeta deverá atingir a marca de 350 milhões.

A maioria sofre do diabetes tipo 2: o organismo não produz insulina em quantidades suficientes para controlar o açúcar no sangue ou as células do corpo não são capazes de responder normalmente ao hormônio. O diabetes tipo 2 acomete, em geral, adultos com mais de 40 anos, mas está se tornando cada vez mais comum entre pessoas mais jovens. Conforme estimativa feita pelas quatro

UMA MOLÉCULA PIONEIRA

A insulina, molécula que promove a entrada nas células da glicose circulante no sangue, tem sido uma espécie de abre-alas da inovação em biotecnologia por dois motivos. "É uma proteína relativamente pequena e tem grande relevância médica", afirma Everson Miranda. Tanto é que constitui um dos produtos mais antigos da indústria farmacêutica norte-americana. A primeira empresa a comercializar insulina para uso médico, em 1923, foi a Eli Lilly, fundada em 1876, em Indianápolis, Indiana, nos Estados Unidos. A proteína era extraída dos pâncreas (órgão responsável pela secreção da substância) de animais. Para abastecer o mercado, centenas de milhares de pâncreas foram retirados das carcaças de porcos porque as células produtoras de insulina representam menos de 1% de sua massa. O pro-

cesso de extração da insulina envolvia diversos passos, gerando empregos para milhares de trabalhadores norte-americanos.

Em 1982, a insulina humana recombinante foi aprovada para comercialização pela Food and Drug Administration. A pioneira Eli Lilly, mais uma vez saiu na frente: foi também a primeira empresa a lançar um produto da engenharia genética. Com a tecnologia do DNA recombinante, bactérias foram transformadas em fábricas vivas de insulina humana. Em cubas de 1000 litros, 20% da massa de células passaram a ser convertidas em insulina. Tanta eficiência fez com que, em 1991, se estimasse que a insulina humana recombinante poderia suprir cerca de 70% da demanda da substância nos Estados Unidos.

entidades que compõem a Força-Tarefa Internacional da Obesidade (*International Obesity Taskforce*, <http://www.ietf.org/>), a proporção da população mundial sob risco de padecer dos males do sobrepeso, como o diabetes e problemas cardíacos, se aproxima de 1/3: 1,7 bilhão de pessoas. Como aconteceu com a obesidade, a incidência do diabetes atinge proporções epidêmicas. E os dois males guardam uma funesta relação, tanto que especialistas criaram o neologismo "diabetesidade": o excesso de peso e a obesidade são os principais fatores de risco modificáveis do diabetes tipo 2.

Outro fator que deve contribuir para o crescimento da demanda de insulina é o desenvolvimento e a comercialização de novas formas de ministrá-la. A Pfizer, uma das maiores empresas mundiais do setor farmacêutico, por exemplo, lançou recentemente o Exxubera: insulina para inalar. A inalação pode simplificar o controle da glicose no sangue ou torná-lo possível aos que não podem se submeter a injeções diárias, mas requer, ao menos, cinco vezes mais insulina. Levando-se em conta todos esses fatores, espera-se que a demanda pelo hormônio aumente de 4 a 5 kg para 16 kg em 2010.

CONTORNANDO A RESISTÊNCIA

Não é a primeira vez que a produção de uma proteína recombinante em plantas atinge níveis comerciais. A Prodigene, empresa de biotecnologia norte-americana, logrou produzir em escala comercial quatro proteínas para pesquisa e diagnóstico, fabricadas em milho transgênico: avidina, β -glucuronidase, aptotina e tripsina. De acordo com a União dos Cientistas Preocupados, ONG que monitora o desenvolvimento e a aplicação de novas tecnologias, em 2005 havia seis proteínas fabricadas em plantas transgênicas no mercado, todas comercializadas pela Sigma Chemical Company,

PESQUISAS A TODO VAPOR

Trabalhando em colaboração com outros pesquisadores, Miranda vem desenvolvendo o processamento (recuperação e purificação) das proteínas, que ainda é pouco estudado em comparação com os estudos de modificação genética de plantas para uso como biorreator. Ele pesquisava a extração de aptotina contida em um rejeito da produção de insulina a partir do pâncreas bovino, na empresa de biotecnologia brasileira Biobrás (hoje extinta). A aptotina é uma proteína que inibe especificamente a ação de algumas enzimas proteases. Ela tem sido usada em culturas de células e em cirurgias de grande porte como algumas cirurgias cardíacas. É encontrada no pulmão e no pâncreas, onde impede que as enzimas digestivas fabricadas destruam as próprias células que as secretam. Miranda soube então que Zivko Nikolov, então na Universidade Estadual de Iowa, Estados Unidos, havia começado a trabalhar com a produção de aptotina recombinante em milho transgênico. Juntamente com Adriano R. Azzoni, doutorando sob sua orientação, Miranda contribuiu para melhorar a extração e a purificação da aptotina produzida na semente de milho. A extração requer basicamente água e sal na concentração certa.

Depois, somando esforços com Adilson Leite, pesquisador do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG Unicamp), morto em 2003, Everson Miranda orientou Cristina Sanchez Farina no aperfeiçoamento da extração de proinsulina da farinha de milho transgênico. Essa colaboração rendeu dois artigos e um pedido de patente. "Agora, estamos dando forma a projetos de colaboração com Elibio Rech, da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa) e com o pesquisador Marcelo Menossi (CBMEG) que visam a produção de duas proteínas de interesse industrial e uma de interesse médico. Além disso, um aluno meu vai estudar uma técnica cromatográfica de captura de proteínas recombinantes aplicável em larga escala no processamento de proteínas recombinantes produzidas em plantas transgênicas", completa o pesquisador.

empresa especializada em produtos para pesquisa e diagnóstico: aptotina, produzida em tabaco com genes da vaca pela Large Scale Biology; avidina, produzida pela Prodigene em milho com genes da galinha; tripsina, produzida em milho com genes bovinos; lactoferrina e lisozima humanas, produzidas em arroz pela Ventria Bioscience. "Ainda não há produtos farmacêuticos", comenta Everson Miranda, do Laboratório de Engenharia de Bioprocessos, do Departamento de Processos Biotecnológicos da Faculdade de Engenharia Química da Unicamp. Mas, segundo a Sembiosys, o cártamo pode ser bem sucedido onde outras plantas falharam, esbarrando na resistência do público. Em 2002, por exemplo, a Prodigene teve de pagar US\$ 3 milhões pela remoção do cultivo de soja de um terreno onde havia plantado milho trans-

gênico para produzir proteínas. Outras companhias que também foram capazes de comprovar o potencial das plantas como biorreatores e desenvolveram sistemas, também não chegaram a comercializar o produto. "Nos Estados Unidos, o maior obstáculo está na resistência da indústria alimentícia — o temor de perdermos mercados de exportação de grãos no Japão e na Europa. Como resultado, muito pouco investimento foi feito na biotecnologia vegetal nos últimos cinco ou seis anos", afirma Zivko Nikolov, pesquisador da Universidade Texas A&M, nos Estados Unidos. "Pesquisadores e agências reguladoras são muito cautelosos na liberação de cultivos de larga escala, assim como empresários, normalmente preocupados com investimentos em sistemas desse tipo", concorda Miranda. ●