

Novas Tecnologias

Marco A. dos Santos Coelho

Insulina lispro, um produto da biotecnologia

Entre as mais importantes descobertas deste final de século, uma tem destaque especial, particularmente para milhões de pessoas em todo o mundo portadoras de diabetes mellitus e que dependem da insulina para estabilizar o nível de glicose no sangue. Este novo produto, resultado de recentes pesquisas biotecnológicas, é a insulina lispro, produzida e comercializada pelo laboratório Eli Lilly com o nome de Humalog.

Somente no Brasil, existem milhares de portadores de diabetes mellitus, divididos entre os que não são insulino-dependentes e aqueles que necessitam de aplicações deste hormônio que, em indivíduos não-diabéticos, é produzido pelo pâncreas, em resposta a um aumento no nível de glicose no sangue causado pela ingestão de alimentos (figura 1). Os níveis dessa insulina endógena e da glicose atingem seus valores mais altos em torno de uma hora após a refeição e voltam ao normal em aproximadamente duas horas.

As pesquisas

A descoberta da insulina se deu em 1921, na Universidade de Toronto, no Canadá. Era de origem animal e foi comercializada a partir de 1923.

Na década de 80, passou-se a utilizar a tecnologia do ADN recombinante para produção de insulina humana em escala comercial.

É importante ressaltar que, desde o início, as pesquisas com a insulina sempre se concentraram na produção de formulações com diferentes perfis de tempo de ação, na produção de insulinas de origem animal de maior pureza e no uso da tecnologia do ADN recombinante para produzir insulinas humanas que pudessem estar comercialmente disponíveis para o maior número de pacientes possível.

Nesta última etapa, as pesquisas objetivaram criar um substituto da insulina humana regular, de curta duração, que viesse trazer maior conforto para o paciente insulino-dependente e, também, evitasse os riscos de uma hipoglicemia, o que pode ocorrer quando as concentrações séricas de insulina permanecem elevadas por um tempo acima do ideal, como decorrência do uso de terapia intensiva visando a um bom controle glicêmico.

A descoberta

Uma maneira de evitar o risco de uma hipoglicemia com o uso da insulina humana regular é recomendar sua aplicação entre 30 e 45 minutos antes das refeições. Mas isso pode ser bastante desconfortável, principalmente para aquelas pessoas com uma vida profissional movimentada.

Procurou-se, então, desenvolver, com o auxílio da biotecnologia, uma insulina que tivesse um comportamento semelhante ao da insulina pós-prandial

fisiológica dos indivíduos não-diabéticos, isto é: um início de ação mais rápido e uma duração mais curta do que a insulina humana regular, que produz concentrações séricas que chegam ao pico bem depois e permanecem por muito mais tempo.

Um dos principais problemas encontrados era que as moléculas de insulina humana, quando muito próximas, têm a tendência de se auto-associarem, formando, assim, um dímero. Foi necessário, então, buscar uma molécula de insulina que tivesse uma tendência reduzida de auto-associação e, conseqüentemente, uma maior capacidade de se dissociar de hexâmero - forma inicial - em dímeros e, posteriormente, em monômeros, estruturas individuais que são absorvidas pelos capilares sanguíneos (figura 2).

Isso foi conseguido invertendo-se as posições dos aminoácidos prolina e lisina, que na cadeia B da insulina humana ocupam, respectivamente, as posições 28 e 29 (figura 3). O resultado foi justamente a descoberta da insulina lispro, que possui uma conformação molecular semelhante à insulina humana (figura 4) e um perfil de tempo de ação também mais próximo ao fisiológico do que a insulina humana regular.

Quer dizer, a insulina lispro pode ser administrada até 15 minutos antes das refeições, o que facilita bastante a vida das pessoas que necessitam de insulina para a manutenção da homeostase de glicose e para a estabilização inicial do diabetes mellitus, podendo, assim, ser considerada como uma importante conquista na busca da otimização do tratamento com insulina.

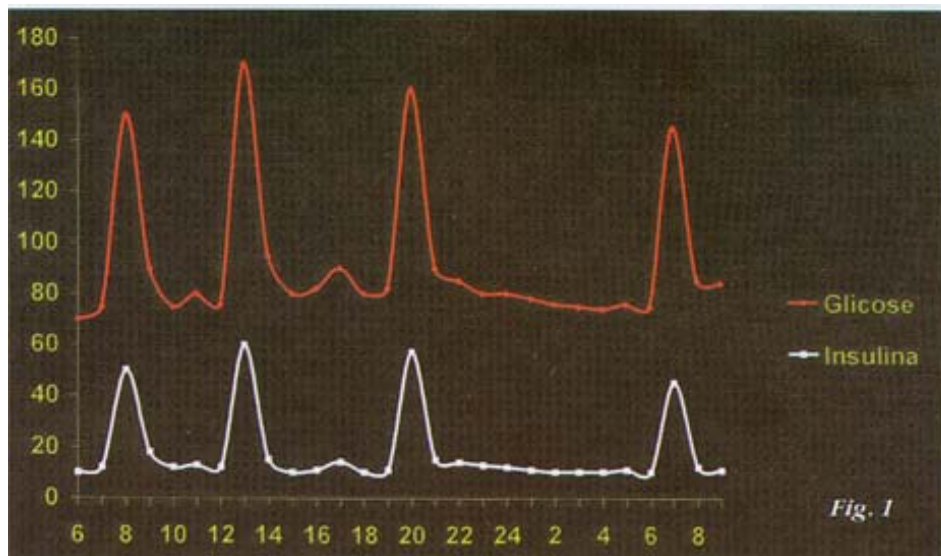


Fig. 1

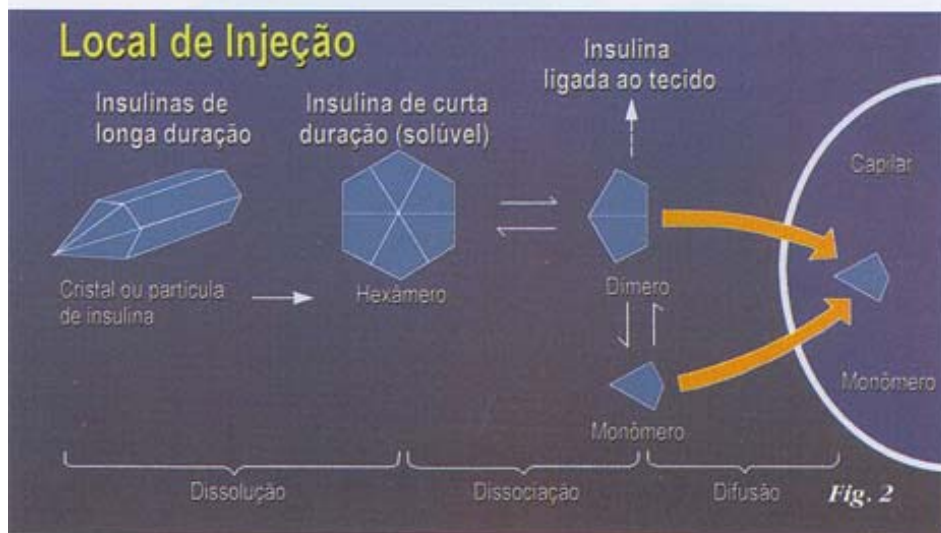


Fig. 2

Textbook of Diabetes, Vol. 1; Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1991; 375.

Comparação da estrutura primária da insulina humana e insulina lispro.

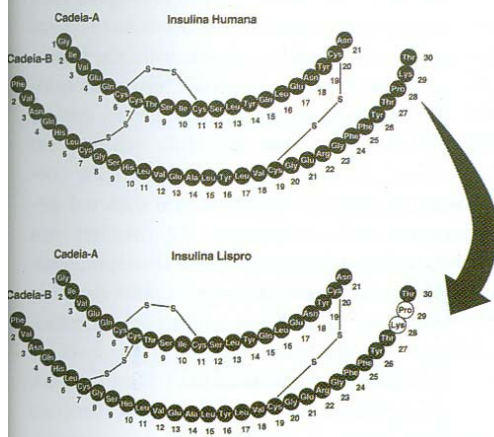


Fig. 3

Conformação molecular das insulinas



Fig. 4

Insulina humana

Insulina lispro

Sliker IJ et al. Current Directions in insulina-Like Growth Factor Research. New York: Plenum Press; 1994: 25-32.