



Novas Aplicações para a Engenharia Genética

Entrevista concedida a
Maria Fernanda Diniz

Engenharia genética pode ajudar a prevenir e curar o câncer de mama



câncer de mama é um dos males que mais aflige a população feminina em todo o mundo. A cada ano, 182 mil mulheres são diagnosticadas com câncer de mama e, dessas, 43 mil morrem. Apesar de ser uma enfermidade com grandes chances de cura, quando detectada no início, ainda é a pior ameaça para as mulheres brasileiras, pois é o tumor maligno feminino de maior incidência e mortalidade no país. Nos últimos 20 anos, segundo dados do INCA (Instituto Nacional do Câncer), a mortalidade por câncer de mama cresceu cerca de 60%. A taxa de incidência desse câncer no Brasil foi estimada em 40,7 casos para cada 100 mil mulheres e a de mortalidade em 10,3 para o mesmo número de mulheres. As causas para o aumento da incidência dessa doença nas últimas décadas estão associadas aos estresses da vida moderna e à mudança de comportamento das mulheres, que hoje ocupam grande parte do mercado de trabalho e consomem em muito maior quantidade substâncias nocivas, como cigarros e bebidas alcoólicas.

A engenharia genética pode ser um caminho promissor para a prevenção e a cura de muitas enfermidades, inclusive do câncer de mama. Diante disso, a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa, através da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, uma de suas 40 unidades de pesquisa, localizada em Brasília, DF; a Universidade de Campinas (Unicamp); a Universidade de Brasília (UnB) e a Universidade de Montevidéu, no Uruguai, se uniram para desenvolver variedades de soja transgênica com anticorpos anticâncer contra o câncer de mama. Essas variedades serão utilizadas para produção de fármacos que atuarão na prevenção e diagnóstico da doença e terão também potencial terapêutico, mesmo com o câncer em estágio avançado. É importante ressaltar que elas não serão usadas na cadeia alimentar, mas apenas como medicamentos

Os anticorpos monoclonais para uso clínico movimentam mais de US\$ 1 bilhão nos EUA. No Brasil, a utilização desses anticorpos na área médica ainda é pequena. O principal anticorpo monoclonal usado clinicamente é o anti-CD3, que atua na prevenção da rejeição decorrente de transplantes de órgãos. O Instituto Butantã, de São Paulo, produz e distribui esse medicamento no Brasil. Os métodos e estratégias para produção de novos anticorpos evoluíram, incorporando a manipulação genética, e a flexibilidade nessa manipulação fez desses anticorpos produtos de alto valor econômico e com grandes perspectivas de utilização, especialmente para a prevenção e tratamento de algumas enfermidades.

Para falar sobre essa pesquisa e outras questões relacionadas ao desenvolvimento de produtos transgênicos no Brasil, a revista **BIOTECNO-**



LOGIA, CIÊNCIA & DESENVOLVIMENTO entrevistou o pesquisador da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Elíbio Rech. Durante a entrevista, ele ressaltou os benefícios que a tecnologia do DNA recombinante pode trazer para as áreas de saúde e de alimentação, através da expressão de proteínas de interesse em plantas e animais, que passarão a atuar como biofábricas, o que certamente barateará os custos de produção, além de possibilitar a produção em larga escala. Elíbio enfocou ainda questões polêmicas e atuais, como a rotulagem dos produtos transgênicos, entre outras. Vejam agora a entrevista:

BC&D – Em que ponto de desenvolvimento está a pesquisa para produção da soja transgênica com o anticorpo anticâncer de mama?

Elíbio Rech - A pesquisa está em estágio avançado. Já temos sementes de soja em nossos laboratórios produzindo 25 mg de anticorpos em uma semente, o que é um índice muito bom. A estimativa é produzir alguns quilos do anticorpo em apenas um hectare. O próximo passo é purificar as sementes (fazer um extrato a partir da semente, no qual só o anticorpo é isolado) e enviá-las ao Instituto Pasteur para avaliação sobre o potencial dessas sementes contra o câncer de mama. Eu acredito que essa etapa esteja pronta até o segundo semestre de 2004.

BC&D - Como foi feito o processo de transformação genética dessa soja?

Elíbio Rech - Os anticorpos inseridos nas plantas de soja foram isolados na Universidade de Montevideu a partir de camundongos. Depois, eles passaram por um processo conhecido como “humanização”, ou seja, fazer com que sejam aceitos por seres humanos [A utilização de fármacos à base de anticorpos recombinantes vem se tornando uma realidade em todo o mundo]. Os produtos humanizados também já ganham volume no mercado. Nos

EUA, vários anticorpos humanizados já foram liberados pelo FDA (“Food and Drug Administration”) e um grande número se encontra em fase de testes clínicos, o que indica que nos próximos dez anos, o mercado deverá estar repleto desses anticorpos de última geração. A pers-

“O objetivo é desenvolver plantas e animais que atuem como biofábricas, ou seja, que expressem características de interesse para os seres humanos e os animais.”

pectiva é de que a tecnologia de anticorpos recombinantes venha a fornecer insumos para diversas áreas da medicina, que incluem desde agentes imunomoduladores até vacinas recombinantes. Essa tecnologia tem sido utilizada no tratamento de doenças graves como o câncer e a AIDS, além da prevenção de doenças bacterianas. É importante ressaltar que o domínio de técnicas de manipulação genética foi fundamental para a seleção, redefinição e humanização desses anticorpos.

“... esses fragmentos, conhecidos como anticorpos modernos, conseguem penetrar os tumores sólidos e praticamente não causam efeitos colaterais.”

A inserção dos genes nas plantas de soja foi feita pela nossa equipe da Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, que já domina as tecnologias de transgenia. Além de agregar valor à soja, uma das nossas maiores preocupações é baratear os custos de produção dos fármacos a base de anticorpos. A produção de anticorpos recombinantes em plantas apresenta um grande potencial biotecnológico devido ao baixo custo de produção e à facilidade de introdução do transgene.

BC&D – De que maneira a engenharia genética pode intensificar a utilização de anticorpos no Brasil, já que apresentam bom potencial para cura de muitas enfermidades?

Elíbio Rech - A utilização de anticorpos sempre mostrou bom potencial para o diagnóstico e tratamento de muitas doenças, mas anti-gamente eles tinham que ser utilizados em sua forma integral, o que onerava e dificultava o processo. A engenharia genética tornou possível a geração de anticorpos recombinantes, desenvolvidos em laboratório, que se constituem em pequenos fragmentos capazes de expressar suas características de interesse nas plantas. Além de diminuir os custos do processo, esses fragmentos, conhecidos como anticorpos modernos, conseguem penetrar os tumores sólidos e praticamente não causam efeitos colaterais. Por isso, eu acredito que esse é um dos caminhos mais promissores da medicina no futuro. A tecnologia de desenvolvimento dos anticorpos monoclonais recombinantes e sua eficiência já estão mais do que comprovados, mas é preciso desenvolver a sua produção em larga escala a custos menores. Os produtos à base de anticorpos existentes hoje no mercado brasileiro, como o Zenapax e a Herceptina têm custos muito altos e são inacessíveis para a maior parte da população.

BC&D – Existem outras pesquisas nessa linha sendo desenvolvidas no Brasil?

Elíbio Rech - A manipulação genética pode ser uma boa opção para reduzir os custos e otimizar a produção de medicamentos. E, por isso, o desenvolvimento das plantas de soja com os anticorpos anticâncer não são a única pesquisa da Embrapa nessa linha. Na verdade, a Empresa, através de três de suas unidades de pesquisa – Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Embrapa Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP), e Embrapa Soja (Londrina, PR) – a Unicamp, a Universidade de Brasília (UnB), a Universidade de São Paulo (USP), a Universidade de Montevideu e o Instituto Butantã formaram uma rede para produção de biomoléculas voltadas para a saúde humana e animal. O objetivo é desenvolver plantas e animais que atu-

em como biofábricas, ou seja, que expressem características de interesse para os seres humanos e os animais. Atualmente, além das plantas de soja com os anticorpos anticâncer, estão sendo desenvolvidas também plantas de soja com o hormônio do crescimento humano; dois outros anticorpos com a UnB; alface e tomate transgênicos com uma proteína anti-diarréica; além de animais transgênicos com características de interesse no leite. Dessas pesquisas, a que está em fase mais adiantada é a soja transgênica com os anticorpos contra o câncer de mama.

É muito importante ressaltar que nenhuma dessas plantas vai fazer parte da cadeia alimentar. Todas elas serão utilizadas para a produção de fármacos.

BC&D – Recentemente, a mídia divulgou amplamente uma pesquisa baseada na utilização de proteínas da teia de aranha e que pode beneficiar vários setores da indústria. Em que estágio se encontra essa pesquisa?

Elíbio Rech – Essa pesquisa é muito interessante e está sendo conduzida em parceria com o Instituto Butantã, Universidade de São Paulo (USP), Unicamp e com a Embrapa Instrumentação Agropecuária, em São Carlos, SP. Trata-se do estudo das proteínas que compõem as teias de aranhas e que pode ser a chave para incrementar diversos setores da indústria, além da área médica. A pesquisa na Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia está sendo conduzida por mim e pelo pesquisador Francisco Aragão, além dos técnicos e estudantes que compõem a nossa equipe. A manipulação das proteínas encontradas nas teias de algumas aranhas brasileiras permitiu entender o funcionamento das folhas alfa e beta, que são as responsáveis pela rigidez e elasticidade dos fios. Esse estudo vai gerar benefícios para a indústria de vestuário, através da fabricação de novos tipos de tecidos, sem falar na área médica, que vai poder contar com fios mais finos e resistentes, muito úteis para a sutura. A pesquisa

ainda está em fase inicial. No momento, estamos empenhados na busca de genes que são expressos nas glândulas das aranhas brasileiras, com o objetivo de formar um banco genético na Unidade. Algu-

“O que eu acho que existe é uma certa inércia da indústria para a criação de novas fábricas, que hoje são muito necessárias em função da descoberta cada vez mais ágil de novas moléculas, oriundas da biodiversidade, e em alguns casos até a partir de fitoterápicos.”

mas espécies potencialmente interessantes já foram coletadas e encontram-se no Butantã.

BC&D – O grande avanço da indústria farmacêutica, que se encontra em poder das multinacionais, tem feito com que as pessoas se esqueçam do grande potencial dos remédios fitoterápicos. Na sua avaliação, os produtos geneticamente modificados com propriedades medicinais podem

“... essa tecnologia de plantas transgênicas vai exatamente ao encontro de uma demanda da sociedade, que é a redução da utilização de defensivos químicos com a conseqüente redução de seus efeitos para o meio ambiente. Não existe nenhum antagonismo entre os transgênicos e o meio ambiente, muito pelo contrário.”

vir a sofrer algum tipo de boicote por parte dessas grandes empresas que, potencialmente, perderiam mercados?

Elíbio Rech – Essa questão tem dois pontos importantes, que devem ser enfatizados. Um se refere aos medicamentos fitoterápicos, que têm sido utilizados principalmente por comunidades locais e indígenas com sucesso porque os povos dessas comunidades detêm o conhecimento tradicional e conhecem os efeitos e formas de utilização das plantas medicinais. Mas, do ponto

de vista da medicina, o ideal é que esses produtos passem por testes científicos para que se conheçam a fundo as suas propriedades medicinais. Muitos deles não apresentam nenhum efeito do ponto de vista da ciência e os seus resultados são puramente de caráter somático. Os fitoterápicos e seus efeitos precisam ser estudados. Daí a importância da ciência e da tecnologia, que disponibilizam as ferramentas necessárias para estudar e conhecer as aplicações de diferentes produtos oriundos de plantas.

O segundo ponto está relacionado à indústria farmacêutica. Eu, particularmente, não acredito em boicote. O que eu acho que existe é uma certa inércia da indústria para a criação de novas fábricas, que hoje são muito necessárias em função da descoberta cada vez mais ágil de novas moléculas, oriundas da biodiversidade, e em alguns casos até a partir de fitoterápicos. As empresas teriam que mudar toda a sua estrutura e até que ponto será que elas estão interessadas nessa vantagem comercial e vão estimular o estabelecimento de novas fábricas? Na verdade, o cenário mundial hoje se constitui de sistemas já estabelecidos para produção de proteínas recombinantes, como por exemplo, a vacina da hepatite B, a insulina e o hormônio do crescimento humano, entre outros. Essas proteínas são vendidas na farmácia, mediante prescrição médica. Elas já existem no mercado, são fabricadas por diversas empresas e estão à disposição dos consumidores.

A tecnologia do DNA recombinante permite a geração de novas moléculas oriundas da biodiversidade em ritmo cada vez mais acelerado. Por exemplo, nós estamos testando, em parceria com a USP, uma nova molécula chamada gomesina, um peptídeo isolado de uma aranha, e que tem potencial contra bactérias e, por isso, pode ser usado para a fabricação de antibióticos, e é eficiente também contra alguns fungos. O nosso objetivo é desenvolver um sistema para expressá-la porque até hoje ela nunca foi expressa em nada, a não ser

na aranha. Estamos buscando formas para expressá-la em plantas ou no leite de animais. Mas esse é apenas um exemplo de um mercado que está em expansão porque novas moléculas potencialmente interessantes estão sendo constantemente descobertas e precisam ser produzidas. Existem algumas fábricas de produção já estabelecidas, mas são muito caras e já estão atingindo o seu limite de produção. Então têm que ser criadas novas fábricas, o que pressupõe grande investimento, já que a montagem de cada uma delas envolve milhões de dólares. A possibilidade de produzi-las em biofábricas -plantas ou animais – reduz os custos de produção e, conseqüentemente, do produto final. Pelo que eu sei, já existe em nível internacional um reconhecimento por parte das indústrias de que muitas moléculas estão chegando e que as fábricas já estabelecidas não serão capazes de produzi-las. Os sistemas de expressão alternativos, como as biofábricas, também já são reconhecidos pela indústria como uma potencial solução para suprir a demanda a custos mais baixos, mas como eu disse anteriormente, ainda existe uma certa inércia em mudar toda a estrutura já existente.

BC&D – As vacinas transgênicas podem ajudar a controlar outras doenças que afligem a população mundial, como a gripe e a tuberculose?

Elíbio Rech – Sem dúvida. É importante lembrar que cada caso é um caso, mas existem duas aplicações básicas. A primeira é a produção de medicamentos em larga escala. A grande vantagem da produção em planta é que não há o perigo de contaminação, como aconteceu com a doença da vaca louca, por exemplo. Se o hormônio do crescimento humano for produzido em planta, depois de purificado, o ser humano pode ter segurança total de que não será contaminado por nenhum vírus. Mas quando é produzido em animais, o controle na purificação tem que ser muito mais rígido, já que

normalmente o processo é feito com mamíferos e nós também somos mamíferos, então há mais chance de que microrganismos passem para as moléculas. Logo, a produção dessas moléculas em plantas é uma segu-

“Hoje existe a noção errada de que tudo que é natural é bom. Nem sempre é assim. Enquanto a atenção da sociedade está desviada para os produtos transgênicos, que hoje são os vilões de plantão, os produtos orgânicos são aceitos sem restrições, quando deveriam ser muito mais questionados.”

rança adicional para o consumidor. Mas, se todas as regras de segurança forem seguidas à risca, o processo pode ser feito também com animais e bactérias sem riscos para os seres humanos. No caso de vacinas, a situação é um pouco diferente, já que são feitas na maior parte em plantas. Mas há um ponto que eu gostaria de enfatizar novamente: nenhum desses produtos vai entrar na cadeia alimentar. Serão utilizados

“... a rotulagem vai enfrentar algumas dificuldades, como controlar alimentos que são vendidos em lugares alternativos. Como saber, por exemplo, se a pamonha vendida na beira da estrada é feita a partir de milho transgênico?”

somente como fármacos. Eles vão integrar a cadeia de medicamentos, o que implica alguns cuidados especiais, como por exemplo, no transporte, que tem que ser feito em caminhão fechado para não correr o risco de que alguma planta de soja caia na estrada e possa ser plantada. Quanto às plantas-vacinas transgênicas, há ainda outra questão importante a ser ressaltada: elas nunca serão vendidas em feiras ou como fitoterápicos. Serão vendidas na farmácia, como medicamentos, sob prescrição médica. É claro que por exemplo o alface transgênico para combater a leishmaniose não será vendido em folha na farmácia. As folhas serão liofilizadas (processo

em laboratório pelo qual se transforma a folha em pó), quantificadas, padronizadas e colocadas dentro de cápsulas para serem vendidas.

BC&D – Enquanto se fala muito das plantas transgênicas, desvia-se a discussão dos males causados pelos agrotóxicos tanto para o meio ambiente quanto para a saúde da população. Você concorda?

Elíbio Rech – Sem dúvida, concordo, claro. A questão é a seguinte: essa tecnologia de plantas transgênicas vai exatamente ao encontro de uma demanda da sociedade, que é a redução da utilização de defensivos químicos com a conseqüente redução de seus efeitos para o meio ambiente. Não existe nenhum antagonismo entre os transgênicos e o meio ambiente, muito pelo contrário. Uma questão, entretanto, que deve ser amplamente debatida pela sociedade, e não tem sido, é com relação aos produtos orgânicos. Por que? A base desses produtos é o esterco. E o esterco, tanto de galinha, quanto de bovinos normalmente apresenta grande quantidade de antibióticos, principalmente no caso das aves, que ficam depositados no solo. Os produtos orgânicos, como qualquer outra tecnologia, têm que ser devidamente regulamentados, o que não tem acontecido no Brasil, onde são vendidos livremente em feiras, sem nenhum tipo de selo. Em alguns lugares, como supermercados e em grande parte das feiras de São Paulo, esses produtos já são regulamentados, mas na maior parte dos estados brasileiros, isso não acontece. Então, eu acho que a população se engana redondamente com relação aos alimentos orgânicos, por exemplo, que podem ser de alto risco se não forem fiscalizados. Hoje existe a noção errada de que tudo que é natural é bom. Nem sempre é assim. Enquanto a atenção da sociedade está desviada para os produtos transgênicos, que hoje são os vilões de plantão, os produtos orgânicos são aceitos sem restrições, quando deveriam ser muito mais questionados.

BC&D – Na sua avaliação, quais as vantagens práticas e potenciais que as plantas transgênicas têm em relação às convencionais?

Elíbio Rech – Depende, a situação deve ser avaliada caso a caso. Mas no contexto atual podem ser ressaltadas as seguintes características: tolerância a herbicidas, resistência a insetos e vírus, e modificação da qualidade protéica. A qualidade nutricional beneficia diretamente o consumidor. As outras não, beneficiam o produtor através da redução de custos de produção; melhor competitividade no mercado externo e a redução no uso de defensivos agrícolas. Sem falar nos benefícios para o meio ambiente. O agronegócio é que tem impulsionado esse país. Então, é fundamental integrar tecnologia ao sistema de produção de alimentos.

BC&D – As sementes devem ser consideradas patrimônio da humanidade. No seu ponto de vista, esses mesmos princípios podem ser empregados também no caso das sementes transgênicas?

Elíbio Rech – Veja bem, só para fazer uma comparação. A nossa Lei de Proteção de Cultivares dá prerrogativa ao produtor – especialmente para o pequeno, que só usa aquela semente para o seu sustento – de comprar a semente, plantar, colher e utilizá-la no ano seguinte novamente. Então, ele não precisa comprar. Nos EUA, a legislação não oferece essa prerrogativa e, por isso, as sementes têm que ser compradas todos os anos. É claro que as situações dos dois países são completamente diferentes. Nos EUA, a agricultura é extremamente subsidiada, além de outras vantagens. Mas o ideal seria que o agricultor brasileiro também pudesse comprar as sementes todos os anos porque a qualidade da semente se torna bem melhor. Então, respondendo a pergunta, é claro que qualquer tipo de semente representa uma agregação de valor e soberania para os países. Não sei como essa situação vai ficar no futu-

ro, mas hoje, com a Lei de Proteção de Cultivares, é possível fazer um mapeamento da planta, de forma que se alguém utilizá-la no futuro, a pessoa que a desenvolveu tem como localizá-la e cobrar o que é devido.

“Os transgênicos no Brasil foram colocados no banco do réus, sem nenhuma acusação concreta. Ou seja, estão seguindo o caminho inverso ao aceitável: são culpados até que se prove sua inocência. Como é que uma sociedade pode evoluir nesse sentido?”

Então, eu acho que sim, tanto faz se a semente for transgênica ou não.

BC&D – A SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência), em texto publicado a respeito de OGM's diz que: “a introdução de OGM's na cadeia de produção de alimentos para uso humano requer a divulgação através da rotulagem de cada produto, dando informações detalhadas e compreensíveis. Como você analisa essa questão?”

Elíbio Rech – A rotulagem é um direito do consumidor. E é uma questão que o país deve decidir. Se o Brasil decidir rotular, tudo bem. Mas para mim essa não é a questão principal. O fato de o produto ser rotulado não diz se ele é seguro. E é isso o que o consumidor deve saber de fato: se os produtos que chegam às prateleiras dos supermercados são seguros. Além disso, é importante que as pessoas saibam que a rotulagem vai enfrentar algumas dificuldades, como controlar alimentos que são vendidos em lugares alternativos. Como saber, por exemplo, se a pamonha vendida na beira da estrada é feita a partir de milho transgênico? Nos EUA, onde a população confia nos órgãos de fiscalização e regulamentação, os produtos não são rotulados. A sociedade não exigiu isso. Então, o que eu acho é que a sociedade tem que confiar em duas instâncias: primeiro, nos cientistas. Segundo, nas instituições de regu-

lamentação e fiscalização federais e estaduais. A sociedade deve exigir segurança. Eu participei recentemente de um seminário internacional em São Paulo, no qual foi levantada uma questão muito interessante: nos EUA, todo produto é seguro até que se prove o contrário; na França, é o contrário. Já no Brasil, a situação é inédita, pois aqui os produtos transgênicos são seguros e inseguros, ao mesmo tempo. Isso porque a polarização – a favor e contra esses produtos – faz com que sejam taxados de seguros por um grupo e de inseguros por outro. E o consumidor fica perdido no meio, sem saber o que fazer. Os transgênicos no Brasil foram colocados no banco do réus, sem nenhuma acusação concreta. Ou seja, estão seguindo o caminho inverso ao aceitável: são culpados até que se prove sua inocência. Como é que uma sociedade pode evoluir nesse sentido? A sociedade brasileira tem que confiar mais nas suas instituições. Se não existe essa confiança, então o problema é mais sério e transcende os produtos transgênicos. Nesse caso tem que haver cobrança, pressão para que as autoridades melhorem o sistema, como por exemplo, com a contratação de mais fiscais. Por outro lado, eu acho que essa discussão sobre os produtos transgênicos é muito importante para a nossa sociedade porque é um exercício de avaliação crítica. Esses produtos abriram o caminho para que qualquer nova tecnologia que venha a “bater à nossa porta” daqui pra frente seja questionada. Eu torço para que a sociedade direcione brevemente esse questionamento para os produtos orgânicos, como eu já disse no início dessa entrevista. Será que são tão naturais assim? O aprimoramento do senso crítico em uma sociedade só traz benefícios. A discussão social é sempre muito saudável, mas a população deve ficar atenta porque o que não é nada saudável é excluir o Brasil da tecnologia de desenvolvimento de produtos transgênicos, que é fundamental para o seu desenvolvimento e competitividade internacional. 🌱