

Suinocultura

INDUSTRIAL.COM.BR

ISSN 2177-8930

Nº 03|2019 | Ano 41 | Edição 288 | R\$ 26,00

Gessulli
AGRIBUSINESS
REFERÊNCIA E INOVAÇÃO

Sem medo de investir

LANGUIRU

Prímato
cooperativa agroindustrial

Frimesa

c.vale

Alegria

Castrolanda

Dália

Cooperativas do agronegócio
anunciam investimentos de
olho nas oportunidades para
a proteína animal tanto no
mercado interno quanto externo

avesui
SOUTH AMERICA

EuroTier
SOUTH AMERICA
ANIMAL FARMING

23 a 25 de Julho de 2019

MEDIANEIRA • PR

BIOTECNOLOGIA ANIMAL E A SAÚDE HUMANA

Estudos têm possibilitado novos caminhos para a utilização dos animais domésticos como agentes de melhoria da saúde humana. Neste contexto, a transgenia pode oferecer novas e atraentes possibilidades

Por Gilberto Silber Schmidt¹

Os organismos vivos, quando submetidos à pressão de seleção natural ou artificial, apresentam alta capacidade de evoluir, atributo este que vêm sendo explorado com a finalidade de melhorar a capacidade produtiva e reprodutiva das espécies domesticadas. Os métodos convencionais (genética quantitativa e de populações) envolvidos no processo de melhoramento genético não têm, necessariamente, como base o conhecimento do gene e/ou seu mecanismo de funcionamento envolvido na expressão da característica de interesse, portanto, pode resultar no favorecimento da expressão de genes com efeito secundários, que podem ter efeitos negativos para o setor produtivo, para o consumidor ou para o meio ambiente.

As novas técnicas de biotecnologia em desenvolvimento têm possibilitado a identificação mais acurada dos genes ligados às características de interesse econômico, bem como estudos mais detalhados dos mecanismos de ação gênica envolvidos na expressão das características. Mais recentemente estes estudos têm possibilitado novos caminhos para a utilização dos animais domésticos como agentes de melhoria da saúde humana. Neste contexto, a transgenia pode oferecer novas e atraentes possibilidades, pois permite a transferência estável para o genoma de uma única informação genética conhecida, que pode ser proveniente de espécies relacionadas ou não.

A transgenia pode gerar mais do que biodiversidade necessária para a utilização no modelo de seleção convencional, porém, pode induzir efeitos colaterais imprevisíveis devido à interferência do transgene no genoma do hospedeiro ou devido à interação da proteína ou RNA correspondente com mecanismos celulares.

A aplicação direta ou indireta da transgenia pode ser dividida em três categorias: I) obtenção de informações sobre a função e regulação gênica, bem como sobre doenças

humanas ligadas ao genoma; II) Obtenção de produtos farmacêuticos de alto valor (proteínas recombinantes) e xeno-órgãos para humanos, que podem ser utilizados em terapias genéticas e transplantes e, III) Geração de produtos de melhor qualidade e/ou funcionais para a alimentação.

A transferência de genes permanece pouco eficiente em algumas espécies e a expressão dos transgenes e interferências com o genoma do hospedeiro não são totalmente controladas. Além disso, a técnica tem enfrentado diversos gargalos, entre eles, a disponibilidade de genes, transferência de genes, construção de vetores que permitam a expressão do gene transferido e a interpretação dos dados. O grande entrave dos métodos de transgenia, com a finalidade de aplicação na saúde humana, reside na melhoria da eficiência e consequente redução dos custos. O progresso inclui a transferência de genes e a concepção de vetores confiáveis para a expressão dos transgenes. Além destes fatores, outros entraves corroboram para dificultar a utilização de animais transgênicos, entre à biossegurança específica e os problemas bioéticos levantados em relação à aplicação da transgenia, incluindo neste contexto o consumo de produtos gerados pelo uso da transgenia. Não obstante os inúmeros êxitos obtidos experimentalmente, o uso da transgenia ainda é limitado pelo alto custo e por problemas técnicos que tem sido progressivamente resolvido. Transpor as barreiras técnicas, econômicas e éticas é o principal gargalo para que os avanços obtidos nas pesquisas possam ser utilizados como instrumento para a produção de insumos farmacêuticos e órgãos a serem utilizados na medicina humana.

Os avanços na produção de animais transgênicos para utilização como fonte de órgãos para xenotransplante, a produção de proteínas farmacêuticas e outros fluidos biológicos já é uma realidade no campo experimental.

APLICAÇÕES DA TRANSGENIA

A grande maioria dos trabalhos envolvendo estudos de transgenia tem como base o uso de animais de laboratório, com o objetivo de gerar conhecimentos em relação à função e regulação gênica e suas similaridades com as doenças humanas. A utilização desta técnica em animais domésticos, visando à produção de insumos e órgãos para xenotransplante com foco na melhoria as saúde humana são mais recentes e, assim, vamos ater a alguns exemplos do uso de espécies domésticas como fonte de insumos para saúde humana.

XENOTRANSPLANTE

A ideia de utilizar órgãos de animais em transplante humanos ocorreu pela primeira vez no século passado. Embora considerado um sucesso cirurgicamente, os órgãos não resistiam devido ao processo de rejeição, fazendo com que a técnica fosse abandonada até a descoberta dos imunossuppressores, atualmente utilizados nos aloenxertos. Porém, a utilização de imunossuppressores não reduzia a rejeição de xeno-órgãos, indicando que pelo menos alguns dos mecanismos envolvidos são diferentes daqueles que operam no alotransplante.

Os estudos sistemáticos tem revelado que existem pelo menos três mecanismos envolvidos no processo de rejeição de xeno-órgão. O primeiro, conhecido como rejeição hiperaguda, ocorre assim que o xeno-órgão entra em contato com o sangue do receptor, indicando que os anticorpos presentes reconhecem os antígenos localizados à superfície das células estranhas, particularmente as endoteliais, induzindo a destruição das células e provocando trombose seguida da morte do órgão.

Pesquisas recentes em xenotransplante tem demonstrado que os suínos tem grande potencial como doador de órgãos e células, pois apresentam órgãos de tamanho similar e metabolismo análogo, além de poderem ser criados em condições livres de patógenos. A utilização de tecidos suínos em próteses cardíacas e na composição de fígados bioartificiais já é uma prática comum na medicina humana, porém, o uso de células e órgãos, tanto de suínos como de outros animais ainda apresentam limitações, que devem ser estudadas e suprimidas.

As pesquisas têm estabelecido técnicas sofisticadas de terapia gênica com o intuito de suprimir as limitações. A produção de animais transgênicos com órgãos mais compatíveis com o organismo humano tem sido um dos prin-

cipais focos, com a finalidade de reduzir a probabilidade de rejeição pelo receptor e, para tanto, parte do genoma dos animais, responsáveis pela rejeição hiperaguda, são substituídos por genes humanos, através da transgenia.

Com o avanço da biotecnologia e a possibilidade de se reprogramar células maduras em células-tronco embrionárias, o espectro de possibilidades aumenta. Nessa linha, os pesquisadores estão testando o xenotransplante de diferentes tipos celulares, entre eles as células mesenquimais (importantes na cicatrização) e células-tronco de ilhotas pancreáticas, do sangue e do fígado de porco.

Os resultados experimentais desses transplantes são promissores e as primeiras tentativas clínicas de transplantação de ilhotas pancreáticas, células que produzem a insulina no pâncreas, estão sendo testadas por diversas instituições de pesquisa. No procedimento, ilhotas são retiradas do pâncreas de suínos modificados geneticamente e injetadas em órgãos do receptor, como o fígado. A expectativa é o controle da diabete, dispensando, assim, o transplante do órgão inteiro, uma vez que o transplante celular simplifica o processo diminuindo o custo e evita procedimentos cirúrgicos.

Em experimento envolvendo o transplante de rins de suínos transgênicos para primatas tratados com imunossuppressores, os órgãos foram mantidos em condições de funcionamento durante 12 semanas, enquanto que rins controles ficaram inativados em alguns dias, evidenciando a viabilidade de utilização de suínos transgênicos como fonte de órgão para seres humanos, porém, ainda existe a necessidade de adicionar ou excluir genes a partir do genoma do doador.

Em função da relação de parentesco, os primatas poderiam ser melhores doadores, porém, apresentam alto custo de produção, são mais protegidos por razões éticas e, apresentam maiores probabilidades de transmitir doenças infecciosas para os receptores, problema este que pode ser superado com o desenvolvimento de novas técnicas de produção de animais livre de doenças específicas.

Não obstante ainda existam alguns obstáculos; parece plausível que em médio prazo alguns corações, rins, neurônios e até pulmões e pâncreas provenientes de suínos transgênicos possam ser transplantados para alguns pacientes. A utilização de transgenes e vacinação poderão ser utilizadas para restringir a replicação de agentes patogênicos.

PROTEÍNAS FARMACÊUTICAS

A utilização de proteínas como agente terapêutico em humanos tornou-se realidade no início do século passado e tem se mostrado um mercado em plena expansão, gerando a expectativa de que os sistemas de produção disponíveis não seriam suficientes para atender a expectativa de demanda do setor.

A extração de proteínas a partir de órgãos ou do sangue de humanos é viável, porém, este método é insuficiente ou de risco para os receptores e, na maioria das vezes considerada não ético. A produção de proteínas humanas, através do uso de bactérias recombinantes iniciou nos primórdios da década de 80 e, em 1982, quando foi demonstrada a viabilidade da produção de hormônios de crescimento através de camundongos transgênicos, surgiu a possibilidade da utilização de animais transgênicos como biorreatores.

A utilização de animais transgênicos como biorreatores representa uma alternativa promissora para possibilitar o crescimento necessário à terapêutica, por meio da produção de proteínas recombinantes de elevado valor biológico à saúde humana.

Atualmente, várias proteínas terapêuticas são produzidas utilizando-se a técnica de DNA recombinante, produzidas em fermentadores microbiológicos, que não se tem mostrado adequado para determinadas proteínas bioativas, principalmente, decorrente a incapacidade das bactérias realizarem reações requeridas para a atividade biológica plena, assim, a utilização de células animais é o melhor caminho para a síntese de determinadas proteínas de interesse terapêutico. O exemplo é a glicosilação requerida para a ativação das proteínas, como no caso dos hormônios gonadotróficos, fatores da coagulação e para anticorpos.

Os mamíferos demonstram potencial para produção de proteínas exógenas por engenharia genética e, mais

recentemente, em ovos de peixes e aves biorreatores. É importante registrar que um dos mais promissores avanços para a produção em larga escala de proteínas recombinantes tem sido a secreção de proteínas recombinantes no leite de mamíferos transgênicos.

A bovinocultura de leite tem sido considerada o melhor sistema animal para a produção de proteínas farmacêuticas em escala industrial. A primeira proteína produzida e avaliada pela Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos foi a antitrombina humana III. Atualmente diferentes tipos de proteínas estão sendo produzidas, entre elas: fatores sanguíneos, albumina, enzimas, vacinas e principalmente anticorpos monoclonais.

Ao redor de 100 proteínas têm sido produzidas experimentalmente através do leite, sendo que dez já estão sendo submetidas a estudos clínicos. Entre as possíveis proteínas a serem colocadas no mercado nos próximos anos temos a antitrombina humana III, uma vacina contra a malária, o inibidor de C1 humano e, uma vacina contra o rotavírus.

A produção de proteínas farmacêuticas através do leite não implica em problemas éticos ou ambientais, que muitas vezes se traduz em rejeição do consumidor e das ONGs. Desta forma, o leite pode ser considerado uma importante fonte de proteína farmacêutica, pois é possível produzir em grande quantidade a baixo custo, porém, algumas proteínas

são produzidas em baixos níveis e não podem ser completamente glicosiladas ou clivadas, podendo exercer alguns efeitos prejudiciais para os animais.

A evolução nas técnicas de manipulação gênica tem aberto novas frentes para estudar a viabilidade de uso de espécies domésticas que apresentam baixo custo de produção, altos índices produtivos e ciclo de vida curto, como biorreatores. Em aves, a transgenia tem sido direcionada para o desenvolvimento de linhagens para atuar como biorreatores na produção de



Pesquisas em xenotransplante têm demonstrado que os suínos tem grande potencial como doador de órgãos e células para seres humanos

proteínas exógenas na clara dos ovos. Considerando que os ovos contêm cerca de quatro gramas de proteína e que mais da metade é sintetizada pelo gene da albumina, a região promotora do gene da albumina é de grande interesse para o direcionamento da produção de fitofármacos recombinantes.

Várias metodologias vêm sendo utilizadas para acessar e manipular o genoma de aves em diferentes estágios do desenvolvimento, entre elas a manipulação direta das gônadas, a modificação dos espermatozoides, a manipulação do zigoto, a manipulação de embriões no momento da postura e a transfecção de células-tronco embrionárias ou células germinativas primordiais modificadas.

Outra espécie que vem sendo amplamente estudada é o peixe. A utilização de embriões de peixe tem demonstrado vantagens expressivas em relação a outros modelos de produção de animais transgênicos, principalmente porque os produtos recombinantes derivados de ovos e embriões são mais seguros em relação à saúde humana. Este sistema de expressão de proteínas apresentam diversas vantagens: baixo custo de produção, intervalo entre gerações curto, fácil manutenção na forma de estoque, produção em larga escala dos animais geneticamente modificados através de SMGT (*Sperm Mediated Gene Transfer*) e, transmissão de vírus e príons não conhecidas até o momento entre peixes e seres humanos.

Vários grupos de pesquisa vêm atuando no desenvolvimento de animais transgênicos gerados a partir de microinjeção em embriões, como modelos de biorreator, tanto para o desenvolvimento da aquicultura, por meio da produção de Hormônio Luteinizante (LH) para o desenvolvimento gonadal, como para a biomedicina, pela produção de fatores da coagulação importantes no tratamento das hemofilias.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVA

A utilização de animais transgênicos como fonte de órgãos, tecidos, proteínas farmacêuticas e produtos potencializados, como insumo para melhoria da saúde humana ainda é limitada, porém poderá a médio e longo prazo se tornar expressiva. O sequenciamento do genoma de várias espécies domésticas vem proporcionando aos pesquisadores novos genes de interesse, ampliando a chance de gerar novas linhagens com maior potencial na produção de proteínas farmacêuticas. Além disso, no-

vos avanços tecnológicos, principalmente pela inclusão e transferência de genes utilizando clones têm aberto novas possibilidades.

O grande entrave para a utilização dos animais transgênicos ainda esbarra em problemas éticos. Os problemas clínicos levantados pela utilização das proteínas vêm sendo avaliados pelas comissões que têm larga experiência no campo das drogas químicas convencionais, que deve seguir as diretrizes propostas pela FAO e OMS, que define os testes que deverão ser usados para validar os produtos provenientes de animais transgênicos para os consumidores (FAO / WHO 2003).

O progresso técnico nas práticas moleculares de transferência de genes deve ser acompanhado da redução dos custos da transgenia, portanto, devem apresentar alto lucro agregado para ser viável a produção e utilização.

Outro aspecto que deve ser devidamente estudado e elucidado é a probabilidade de transferência de agentes patogênicos, que é de baixo e alto risco, respectivamente, para plantas e animais transgênicos. Além disso, não pode ser excluído que os animais transgênicos tornaram-se mais sensível a alguns agentes patogênicos por razões desconhecidas e imprevisíveis.

A transgenia animal levanta alguns problemas éticos como a manipulação do embrião e a possibilidade de redução do bem-estar animal. Não existem respostas simples para estas questões, mas as seguintes classificações podem elucidar a situação: **Classe 1** – Animais de laboratório: essencialmente utilizados para a obtenção de conhecimentos, sem visão de lucro, ocorrem efeitos colaterais imprevisíveis com frequência e, utilizados em número limitado, apresentando tolerância ao sofrimento; **Classe 2** – Animais utilizados como fontes de órgãos ou produtos farmacêuticos: diretamente utilizados para a saúde humana, podendo gerar lucro elevado. Pode sofrer de efeitos colaterais deletérios conhecidos e reprodutíveis. Usado dentro de limites de tolerância e com o sofrimento numa base caso-a-caso. **Classe 3** – Animais domésticos: não estritamente necessários na maioria dos casos para a sobrevivência humana, pode gerar lucro, tem casos conhecido e efeitos colaterais deletérios reprodutíveis, utilizado em grande número e nenhuma tolerância para com o sofrimento. ■

¹ Pesquisador Embrapa Suínos e Aves.

E-mail: gilberto.schmidt@embrapa.br