

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/258332605>

# A biotecnologia e a indústria farmacêutica

Conference Paper · January 1984

CITATIONS

0

READS

6,718

1 author:



Rui Vidal Correia da Silva

University of Lisbon

346 PUBLICATIONS 875 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Relatório Final do Projecto número 87.272/BIO ¶Final Report of the Project number 87.272/BIO¶ [View project](#)



Besnoitiosis Research (Master Work) [View project](#)

# A biotecnologia e a indústria farmacêutica

por

**Rui Vidal Correia da Silva<sup>(\*)</sup>**

Conferência proferida no “*II Congresso Nacional de Ciências Farmacêuticas e IV Congresso Luso-Español de Farmacia*” realizado pela Ordem dos Farmacêuticos, de 28 de Novembro a 2 de Dezembro de 1984, na Reitoria da Universidade de Lisboa

<sup>(\*)</sup>Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL)

A descoberta de que a informação genética celular podia ser estavelmente reprogramada “*in vitro*”, com relativa facilidade, veio criar novas dimensões à Biotecnologia, revolucionando-a e criando-lhe perspectivas que, até recentemente, eram impensáveis. As células assim modificadas, podiam ser consequentemente utilizadas no exercício de funções e na síntese de substâncias que anteriormente eram incapazes de fazer, nomeadamente em áreas da actividade humana muitíssimo interessadas na exploração das potencialidades celulares tal como a Indústria Farmacêutica. Deste modo, embora esta tenha sido a última a surgir no período da industrialização da Sociedade, no entanto e paradoxalmente, foi a primeira a usufruir os benefícios trazidos pela chamada Revolução Biológica, ou seja, pela aplicação, à escala industrial, dos êxitos alcançados pelas manipulações genéticas no laboratório.

Daqui surgiu a necessidade de se reformular o conceito de Biotecnologia. Esta tarefa não tem sido fácil dado que, muitas vezes, os conceitos propostos não se coadunam com todas as áreas possíveis de uma acção biotecnológica. Por exemplo, em 1980 Spinks definiu a Biotecnologia como o aproveitamento industrial de microorganismos bem como de sistemas e de processos biológicos para a produção de substâncias, prevendo a possibilidade de criação de novas indústrias. Estas caracterizar-se-iam por níveis baixos de carências energéticas porque os microorganismos, perspectivados como fábricas perfeitamente controláveis, forneceriam as indispensáveis fontes de energia. Em relação às indústrias químicas, as indústrias biotecnológicas constituiriam uma alternativa, muito valiosa, não sendo necessário o recurso a produtos como, por exemplo, o petróleo cujos quantitativos mundiais são decrescentes e, cada vez mais, onerosos. No entanto, tornou-se rapidamente evidente que este conceito iria excluir determinadas áreas de aplicação da Biotecnologia como sejam a Agricultura, o Meio Ambiente e a Medicina, embora encerrasse 2 características importantes, uma é a de que a Biotecnologia iria desenvolver-se pela descoberta e subsequente aperfeiçoamento de processos biológicos, bioquímicos e microbiológicos e a outra é a de que a exploração das capacidades celulares dependia de um conhecimento pleno das Ciências básicas que constituem a Biotecnologia. Na verdade, resultando esta essencialmente de uma cooperação íntima entre um determinado número de disciplinas científicas, a Federação Europeia de Biotecnologia formula a Biotecnologia como sendo o uso integrado da Bioquímica, da Microbiologia e das Ciências de Engenharia de modo a obter-se uma aplicação tecnológica e industrial das capacidades dos microorganismos, das culturas de tecidos e das células assim como dos constituintes celulares. Porém, o número de Ciências monodisciplinares que concorrem, directa e indirectamente, para a Biotecnologia, segundo um plano interdisciplinar intenso e apropriado, é mais vasto do que o contido neste conceito (Fig. 1).

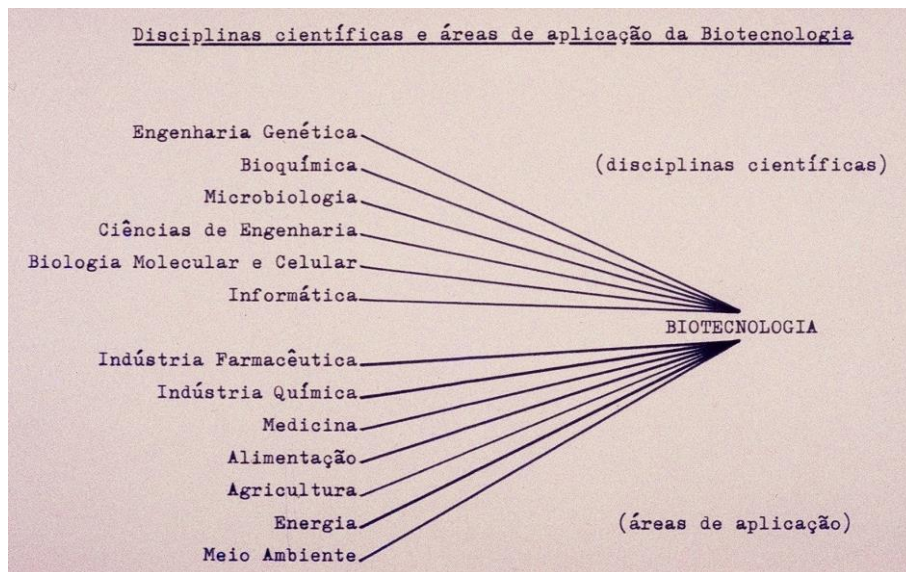


Fig. 1: Disciplinas científicas e áreas de aplicação da Biotecnologia.

Assim, num conceito actual do que se entende por Biotecnologia, aparecem novas disciplinas científicas que vieram enriquecer e reformular, em muitos aspectos, as tradicionais disciplinas científicas que nela (Biotecnologia) também se inserem. É neste contexto que o binómio Biotecnologia-Indústria Farmacêutica surge como factor determinante numa definição das fases principais da evolução da Biotecnologia (Fig. 2).

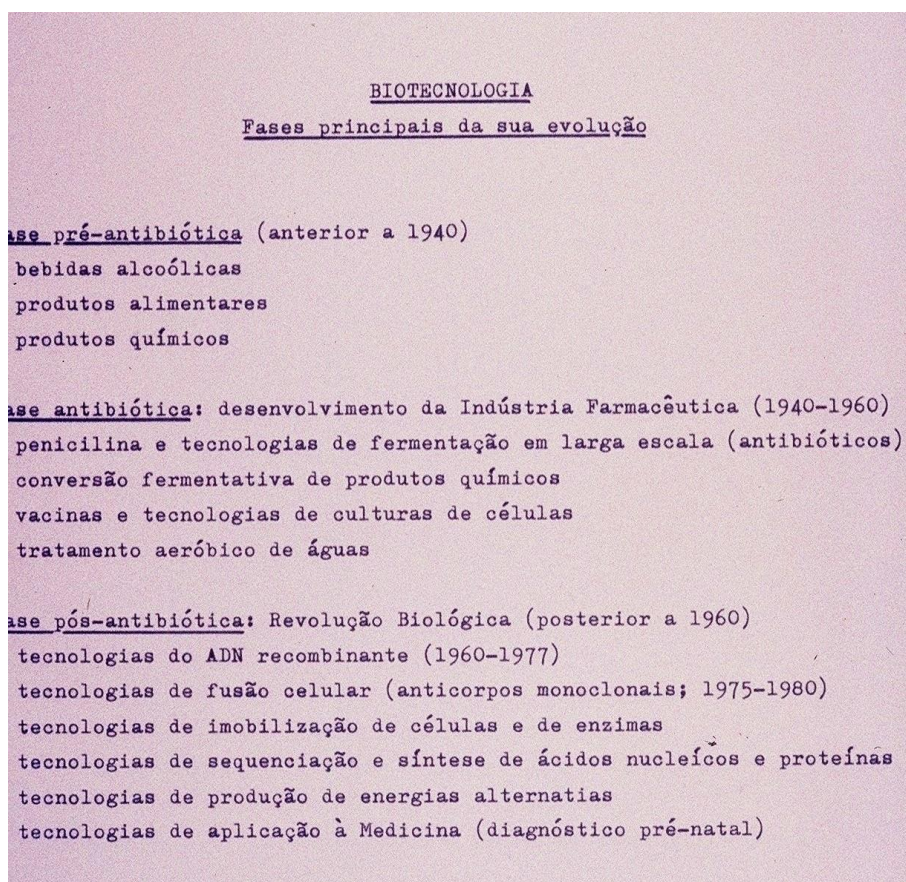


Fig. 2: Biotecnologia. Fases principais da sua evolução.

Neste calendário de acontecimentos biotecnológicos as fases podem ser caracterizadas do seguinte modo: a 1ª fase, pela aplicação de tecnologias empíricas de fermentação, isto é, sem o conhecimento das bases biológicas; a 2ª fase, pelo desenvolvimento de tecnologias baseadas numa compreensão científica, gradualmente crescente, dos processos biológicos e enzimáticos das fermentações; a 3ª fase, pelo advento da Ciência Biológica controlada em que os fenómenos que determinam as vias metabólicas celulares podem ser modificados e reorganizados directamente pelo Homem e adaptadas às desejadas condições para uma melhor exploração dos processos biológicos.

A área científica que marca profundamente o início da 3ª fase e que ainda continua a defini-la é, sem dúvida, a da Engenharia Genética. Esta Ciência apoia-se num conjunto de tecnologias laboratoriais, denominadas manipulações genéticas, que permitem a construção “*in vitro*” e a expressão em células de combinações de genes que não ocorrem naturalmente ou, se existem, é com frequências muito baixas. Por seu intermédio é possível alterar ou programar especificamente o sistema hereditário de uma célula viva para que esta *i)* venha a desempenhar funções completamente novas, *ii)* tenha a capacidade de iniciar a produção de substâncias que até aí era incapaz de efectuar ou, ainda, *iii)* aumente o rendimento das suas vias metabólicas naturais. Deste modo, as manipulações genéticas constituem o plano básico de acção da Engenharia Genética. Consequentemente, esta apresenta o cariz de uma Ciência interdisciplinar dado que necessita, fundamentalmente, do concurso da Genética Molecular, da Microbiologia, da Bioquímica e da Biologia embora possa, ainda, socorrer-se, numa perspectiva recentemente alargada, da Química, da Físico-Química e da Informática (Fig. 3).

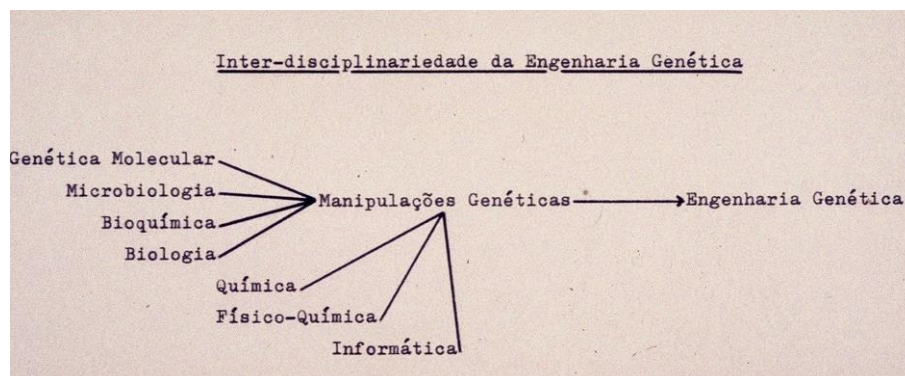


Fig. 3: Interdisciplinarietà da Engenharia Genética.

O objectivo principal da Biotecnologia Industrial Farmacêutica é o aumento da eficiência global de um processo fermentativo promovido por microorganismos industrialmente importantes. Para tal promove a selecção e o melhoramento de estirpes celulares. Deparam-se assim 2 situações que se interpenetram embora uma tenha cronologicamente precedido a outra: a das manipulações genéticas “*in vivo*” e a das manipulações genéticas “*in vitro*”. Aquelas visam principalmente a

selecção de estirpes celulares, ou seja, a sobrevivência e o crescimento único de estirpes variantes, em condições selectivas, a partir de populações microbianas originais. Deste modo, procura-se alcançar a superprodução de metabolitos primários (por exemplo, de aminoácidos) e de metabolitos secundários (por exemplo, da penicilina) e a obtenção de novos metabolitos (por exemplo, de antibióticos). É este tipo de manipulações genéticas que caracteriza a Indústria Farmacêutica da 2ª fase da evolução da Biotecnologia.

Quanto às manipulações genéticas “*in vitro*”, de que a Engenharia Genética é o seu expoente máximo, elas permitem selecções e melhoramentos mais perfeitos das estirpes celulares na medida em que resolvem as dificuldades apresentadas por uma multiplicidade de mecanismos biológicos que naturalmente restringem a transferência de informação genética entre microorganismos e células não relacionadas entre si. Este tipo de manipulações é vulgarmente conhecido por Engenharia Genética embora, correctamente, deva ser designada por tecnologia do ADN recombinante dado que consiste em isolar fragmentos específicos de ADN de um determinado tipo de células, em acoplá-los posteriormente (por ligações covalentes) a moléculas específicas de ADN (designadas vectores) e em introduzir o ADN recombinante assim conseguido noutra tipo de células para que aí venha a exprimir as suas características hereditárias. Só foi possível alcançar-se este esquema de trabalho após as manipulações genéticas “*in vitro*” terem contribuído, fundamentalmente, com os seguintes êxitos:

a) descoberta, em células procarióticas, de moléculas extra-cromossomais de ADN, denominadas plasmídeos (Fig. 4) que não desempenham habitualmente funções essenciais para as células em que habitam. Estas moléculas possuem sistemas de replicação autónomos dos sistemas de replicação cromossomal e podem ser transferidas, por vários processos, de células para células. Consequentemente, funcionam, numa 1ª fase, como vectores de fragmentos de ADN nelas inseridos e, numa 2ª fase, como factores de multiplicação do número de cópias, por cada célula transformada,

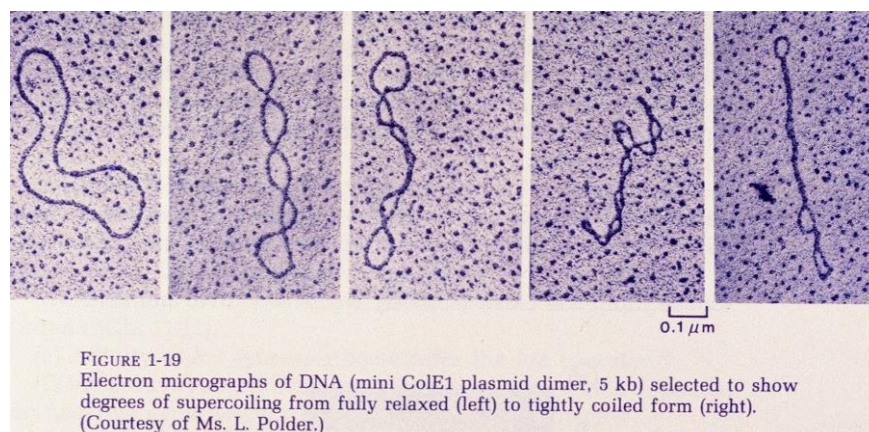


Fig. 4: Plasmídeo ColE1, um exemplo de plasmídeos.

desses fragmentos. Para além dos plasmídeos, descobriu-se também que partículas fágicas e seus derivados eram susceptíveis de serem utilizados como vectores na tecnologia do ADN recombinante. Um exemplo é o dos cosmídeos que, em parte, funcionam como partículas fágicas e, noutra, como verdadeiros plasmídeos (Fig. 5);

b) descoberta das enzimas de restrição do tipo II que só actuam em moléculas de ADN em dupla cadeia, reconhecendo primeiramente nessas moléculas sequências nucleotídicas específicas e, subsequentemente, promovendo quebras (hidrólises) em determinadas ligações fosfodiéster dentro das sequências reconhecidas (Fig. 6);

c) descoberta das polimerases, enzimas que permitem obter “*in vitro*” cópias de cadeias de ADN tendo como molde cadeias de ADN (polimerases de ADN) ou de ARN (transcriptases inversa), das ligases, enzimas que promovem “*in vitro*” ligações covalentes entre extremidades de cadeias de ADN (ligases de ADN) ou de ARN (ligases de ARN), das transferases, enzimas que são capazes de originar caudas polinucleotídicas específicas nas extremidades de cadeias de ADN (transferase terminal), das quinases, enzimas que fosforilam, ou seja, introduzem covalentemente um radical de ácido ortofosfórico nas extremidades de cadeias de ADN e das fosfatases, enzimas que desfosforilam extremidades de cadeias de ADN. Para além destas enzimas concorrem ainda muitas outras enzimas, igualmente importantes, na tecnologia do ADN recombinante (Fig. 7);

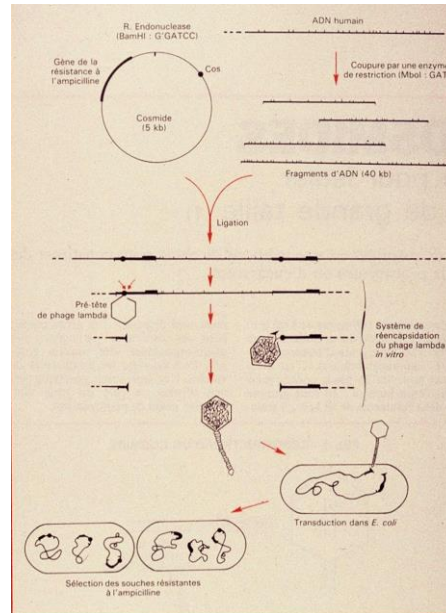


TABLEAU I - CARACTÉRISTIQUES DU GÉNOME DANS DIFFÉRENTS ORDRES				
	Nombre de paires de bases du génome	Longueur (mm)	Nombre de gènes	Taille des fragments nécessaires à la constitution d'une banque complète caractérisant le génome
Virus	7 000	0,002	4	1
Virus pathogène	225 000	0,08	40	7
Bactérie	3 000 000	1	5 000	240
Levure	15 000 000	5	25 000	1 300
Drosophile	150 000 000	50	(50 000)	13 000

Fig. 5: Cosmídeos, obtenção (esquema, em cima) e exemplos de genomas (em baixo).

**Cutting and Joining DNA Molecules**

**Table 2.1** Target sites of some restriction endonucleases.

<i>Anabaena variabilis</i>	Ava I	C↓(T)CG(G)G	
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> H	Bam HI	G↓GATCC	
<i>Bacillus globigii</i>	Bgl II	A↓GATCT	
<i>Escherichia coli</i> RY13	Eco RI	G↓AATTC	1,4
<i>Escherichia coli</i> R245	Eco RII	↓CC(T)GG	2
<i>Haemophilus aegyptius</i>	Hae III	GG↓CC	
<i>Haemophilus gallinarum</i>	Hga I	GACGC	3
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	Hha I	GCG↓C	
<i>Haemophilus influenzae</i> Rd	Hind II	GT(C)↓(G)AC	
	Hind III	A↓AGCTT	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Hpa I	GTT↓AAC	
	Hpa II	C↓CGG	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kpn I	GGTAC↓C	
<i>Moraxella bovis</i>	Mbo I	↓GATC	
<i>Providencia stuartii</i>	Pst I	CTGCA↓G	
<i>Serratia marcescens</i>	Sma I	CCC↓GGG	
<i>Streptomyces stanford</i>	Sst I	GAGCT↓C	
<i>Xanthomonas malvacearum</i>	Xma I	C↓CCGGG	

Source: Roberts (1978). Recognition sequences are written from 5' → 3' only one strand being given, and the point of cleavage is indicated by an arrow. Bases written in parentheses signify that either base may occupy that position. Where known, the base modified by the corresponding specific methylase is indicated by an asterisk.  $\overset{\cdot}{A}$  is N<sup>6</sup>-methyladenine,  $\overset{\cdot}{C}$  is 5-methylcytosine.

**Notes**

1,2. The names of these two enzymes are anomalous. The genes specifying the enzymes are borne on two Resistance Transfer Factors which have been classified separately. Hence RI and RII.

3. *HgaI* is a Type III restriction endonuclease, cleaving as indicated:  
 5' GACGCNNNNN↓  
 3' CTGCGNNNNN NNNNN↓

4. Under certain conditions (low ionic strength, alkaline pH or 50% glycerol) the *Eco* RI specificity is reduced so that only the internal tetranucleotide sequence of the canonical hexanucleotide is necessary

**Fig. 6: Exemplos de enzimas de restrição do tipo II.**

<u>Exemplos de enzimas úteis na tecnologia do ADN recombinante</u>		
Enzima	Substrato de acção	Modo de acção
Polimerase de ADN	ADN	síntese de cadeias de ADN
Polimerase de ARN	ARN	síntese de cadeias de ARN
Transcriptase inversa	mARN	síntese de cadeias de ADN (cADN)
Ligase de ADN	ADN	ligação covalente de cadeias de ADN
Ligase de ARN	ARN	ligação covalente de cadeias de ARN
Transferase terminal	ADN	produção de caudas polinucleotídicas
Quinases	ADN/ARN	fosforilação de ADNs e de ARNs
Fosfatases	ADN/ARN	desfosforilação de ADNs e de ARNs
Exonucleases	ADN/ARN	degradação 5' → 3' ou 3' → 5' de cadeias
Nuclease S <sub>1</sub>	ADN/ARN	degradação de cadeias simples
DNÁases	ADN	ataque hidrolítico de ADNs
RNAases	ADN	ataque hidrolítico de ARNs
RNAase H	ARN	degradação de ARN hibridado com ADN

**Fig. 7: Outras enzimas úteis que concorrem para a tecnologia do ADN recombinante.**



d) redescoberta da eficiência das electroforeses (corridas electroforéticas) em geles de agarose (AGE) e de poliacrilamida (PAGE) para a resolução de ácidos nucleicos ou de seus fragmentos que difiram entre si pelas suas dimensões moleculares ou configurações (Fig. 8);

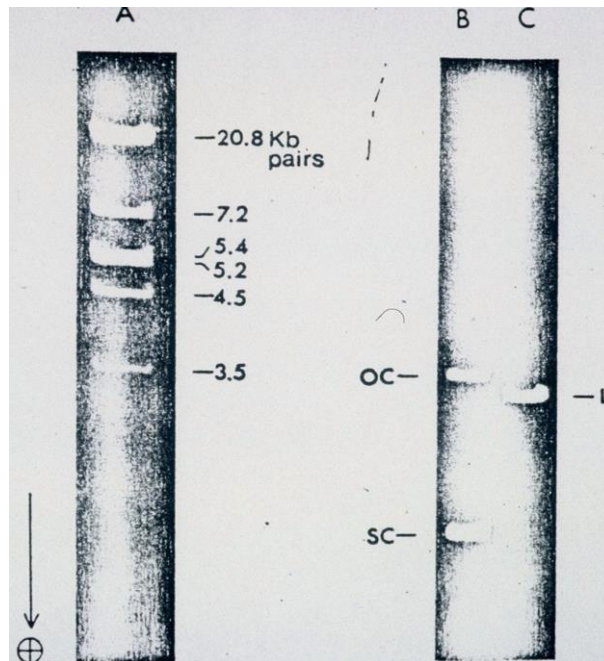


Fig. 8: Resolução de ácidos nucleicos por AGE em 0,8% de agarose que diferem entre si pelas suas dimensões (A) ou configurações (B) de um plasmídeo com pequenas dimensões onde OC, L e SC correspondem, respectivamente, às suas conformações circular aberta, linear e super-enroldada.

e) descoberta de que células de *Escherichia coli* podiam ser transformadas, ou seja, podiam ser receptoras de plasmídeos recombinados, possibilitando assim a expressão de genes procarióticos assim como eventualmente de genes eucarióticos ou fracções destes em células procarióticas (Fig. 9).

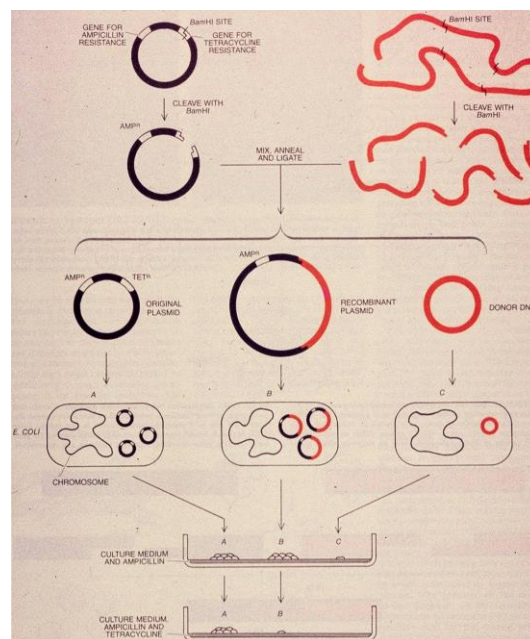


Fig. 9: Transformação de células de *Escherichia coli* e selecção das células recombinadas.

Deste modo, embora a tecnologia do ADN recombinante recorra a um vasto conjunto de técnicas químicas, físico-químicas, enzimáticas e microbiológicas, é no entanto difícil descrever-se uma estratégia geral da recombinação “*in vitro*” do ADN. O principal obstáculo reside nos objectivos que se propõe atingir e nas próprias limitações de cada uma das técnicas úteis. Porém, é possível apresentar um esquema generalizado da maior parte das estratégias viáveis (Fig. 10), não estando nele incluído a da produção e utilização de sondas sintéticas (Fig. 11) e a da mutagenese dirigida (Fig. 12). Nestas 2 últimas estratégias é bem patente a cooperação, por um lado, entre a Química e a Físico-Química na obtenção de oligonucleotídeos sintéticos e sua hibridação a cadeias de ADN e, por outro lado, entre a Bioquímica, a Genética Molecular e a Microbiologia na síntese enzimática de cadeias complementares de ADN e clonação (clonagem) de genes em células procarióticas.

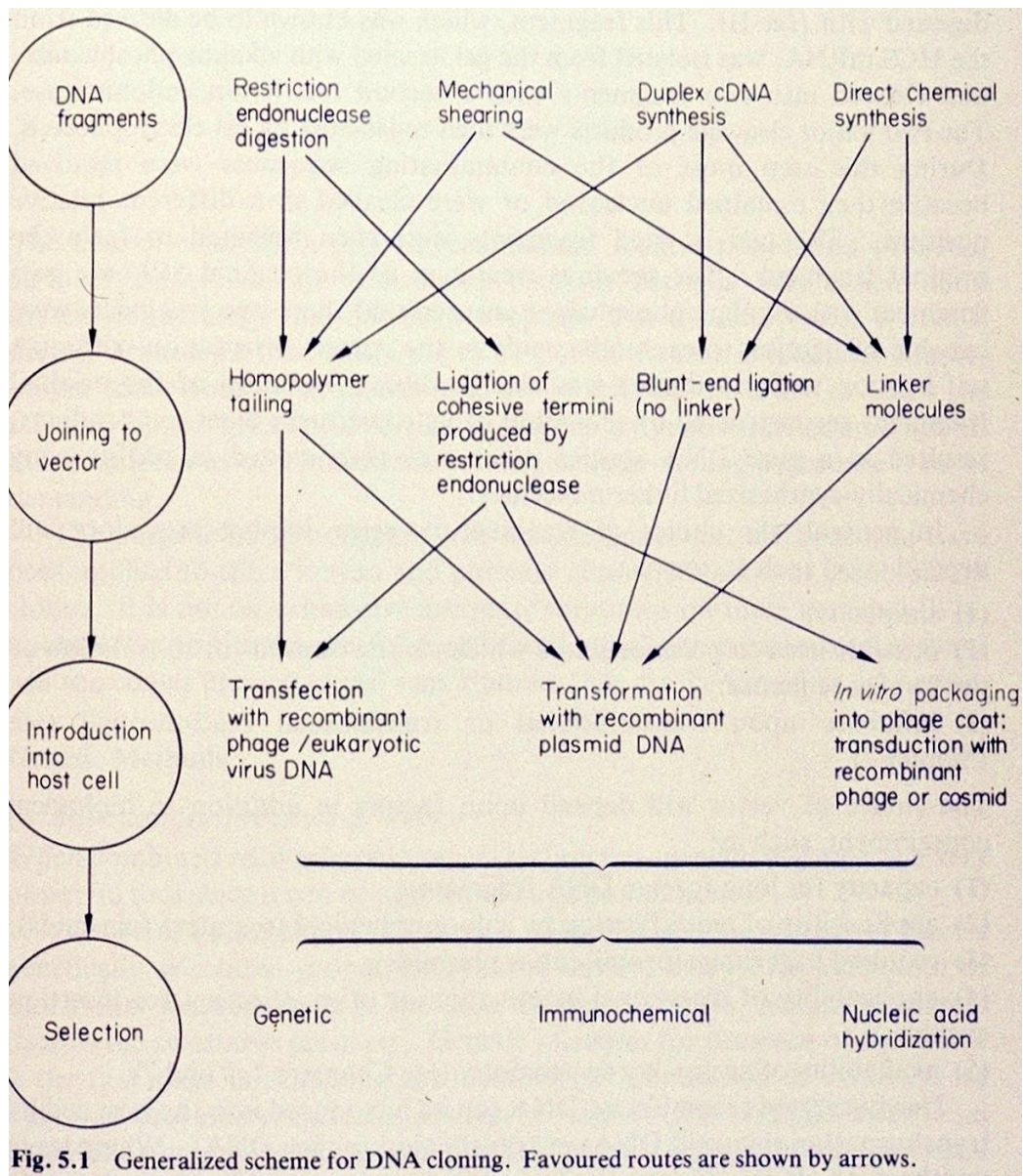


Fig. 5.1 Generalized scheme for DNA cloning. Favoured routes are shown by arrows.

Fig. 10: Esquema generalizado das possíveis estratégias viáveis de clonação

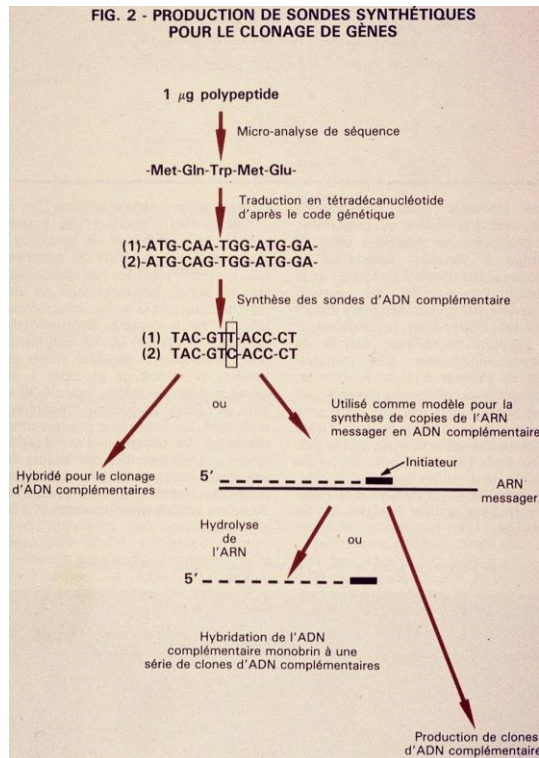


Fig. 11: Produção de sondas sintéticas.

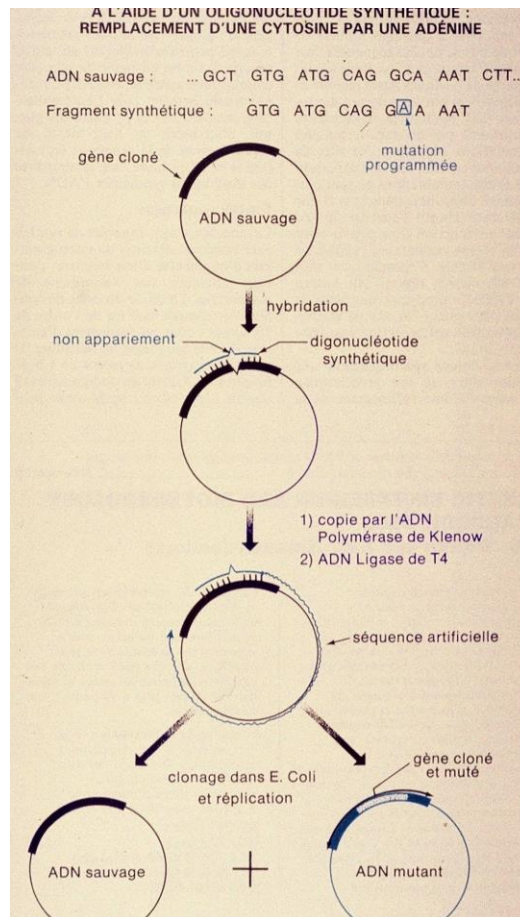


Fig. 12: Mutagenèse dirigida, recorrendo-se a oligonucleotídeos sintéticos.

As potencialidades da tecnologia do ADN recombinante são enormes. No entanto, ela depara-se com um conjunto de barreiras que, por vezes, são difíceis de ultrapassar (Fig. 13). Surgiram assim tecnologias alternativas que, englobadas sob a designação de Engenharia Genética, não actuam directamente a nível molecular mas, sim, a nível celular. Essas tecnologias são assim alternativas à tecnologia do ADN recombinante (Fig. 14A, B e C).

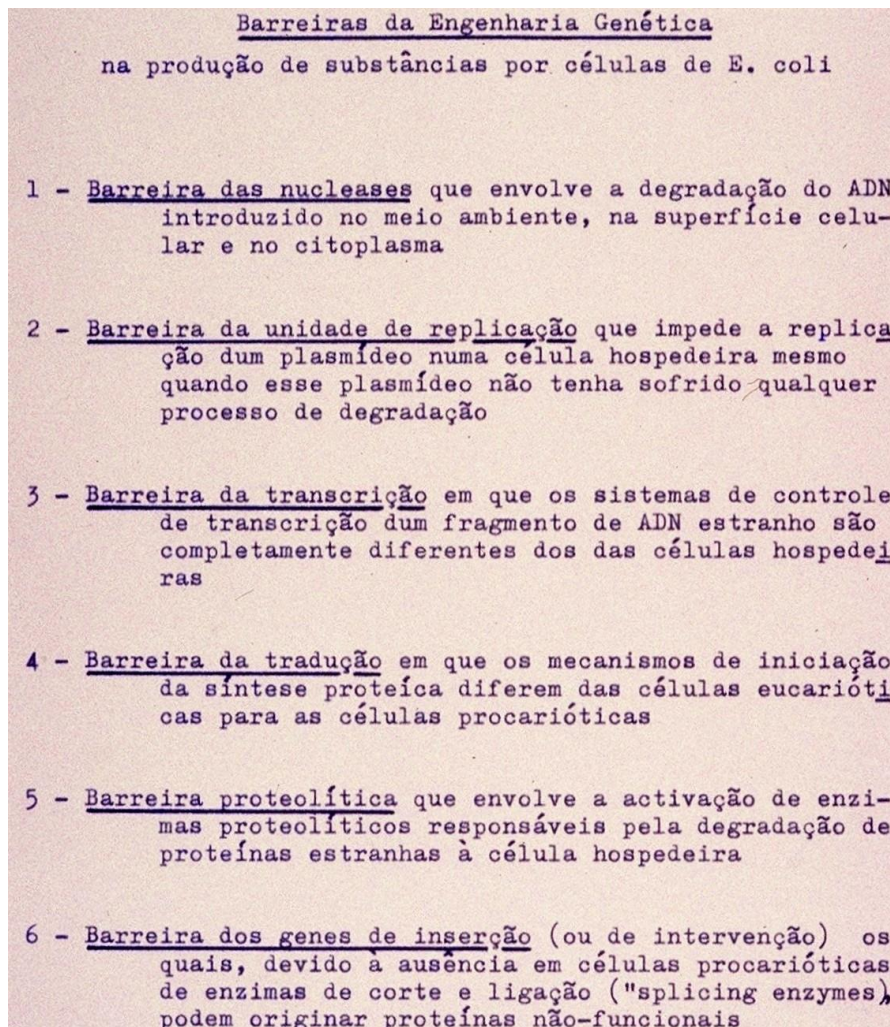


Fig. 13: Barreiras da tecnologia do ADN recombinante (Engenharia Genética).

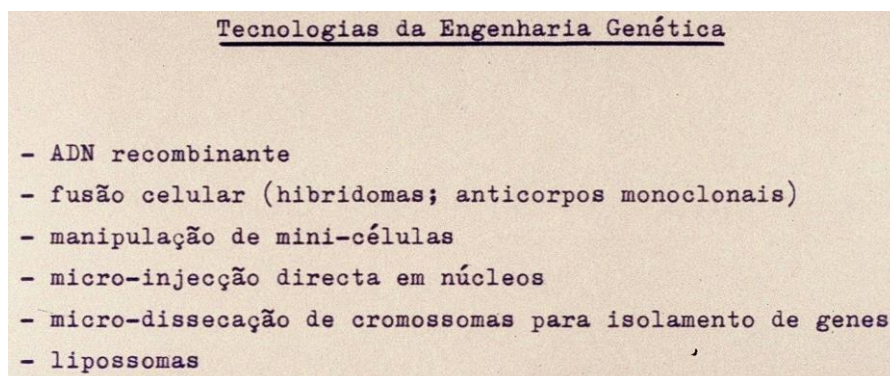


Fig. 14A: Tecnologias alternativas da Engenharia Genética.

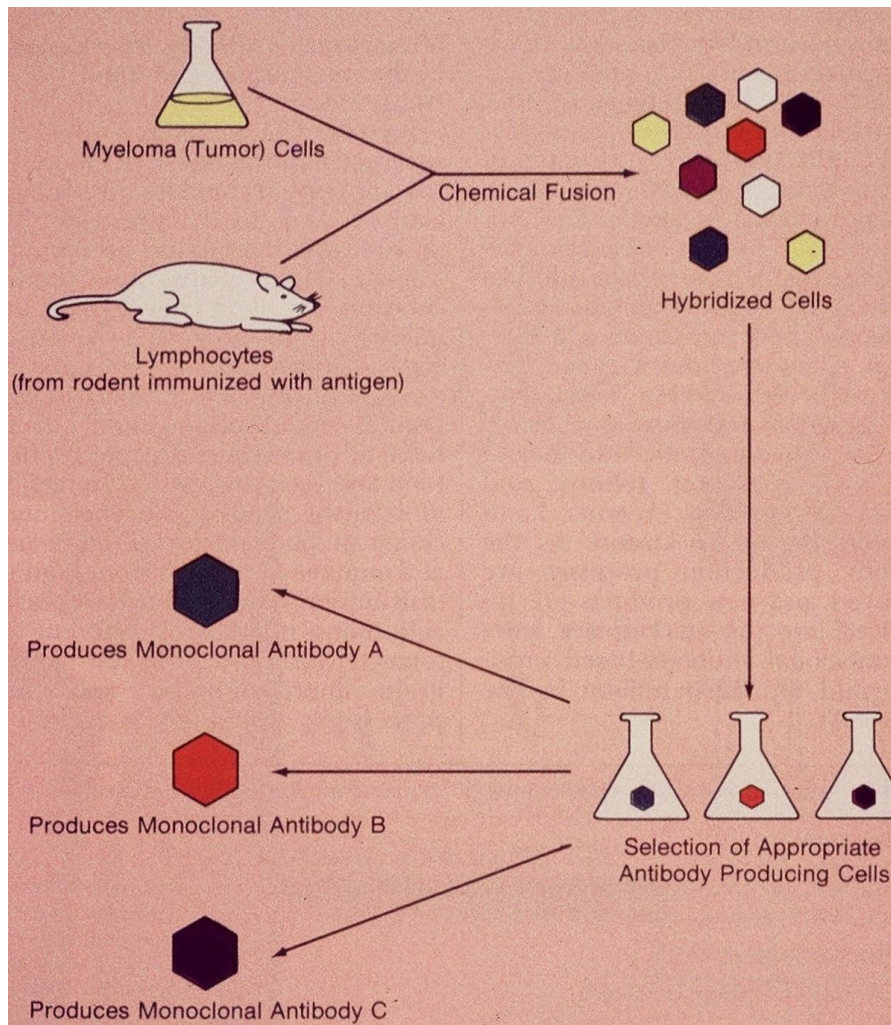


Fig. 14B: Tecnologia da fusão celular (produção de hibridomas e anticorpos monoclonais)

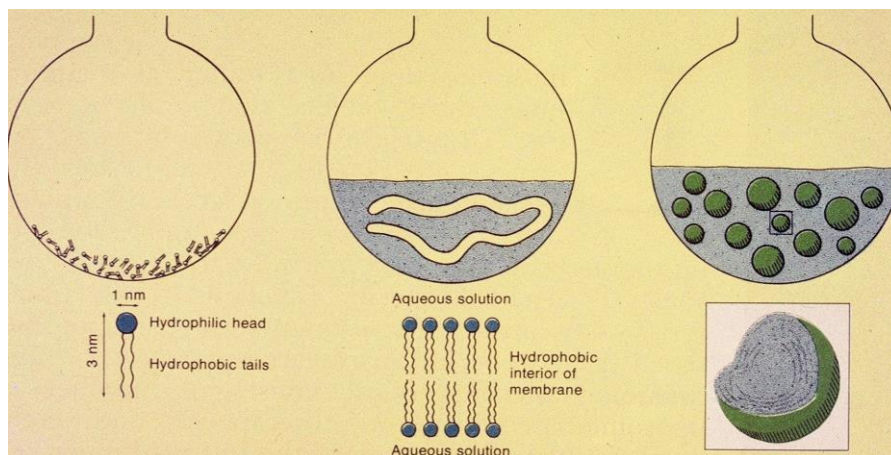


Fig. 14C: Tecnologia dos lipossomas

Consequentemente, originaram-se novas estratégias e novas interdependências, primeiramente, a nível da Engenharia Genética e, posteriormente, a nível da Biotecnologia. Para essas estratégias e interdependências contribuem decisivamente os métodos rápidos de sequenciação de ácidos nucleicos e de proteínas assim como o estabelecimento dos respectivos bancos de dados (Fig. 15). Daqui tem resultado um desenvolvimento explosivo da Biotecnologia, necessitando esta de uma planificação e de uma diversificação das suas redes de acção, dentro de cada uma das áreas de aplicação. A designação de novas Biotecnologias ou de novas Indústrias Biotecnológicas já não é assim a mais adequada, preferindo-se, mais correctamente, a de Bio-Indústrias cujos laboratórios de investigação e unidades de produção se apetrecham com as mais variadas ferramentas biotecnológicas. É deste modo que a Indústria Farmacêutica conjuga esforços e evolui aceleradamente. A conjugação desses esforços tem sido motivada por vários condicionalismos dos quais se destaca o facto de que as substâncias medicamentosas preparadas por intermédio da Engenharia Genética são mais puras, mais eficazes, mais específicas, menos tóxicas e menos dispendiosas (Fig. 16).

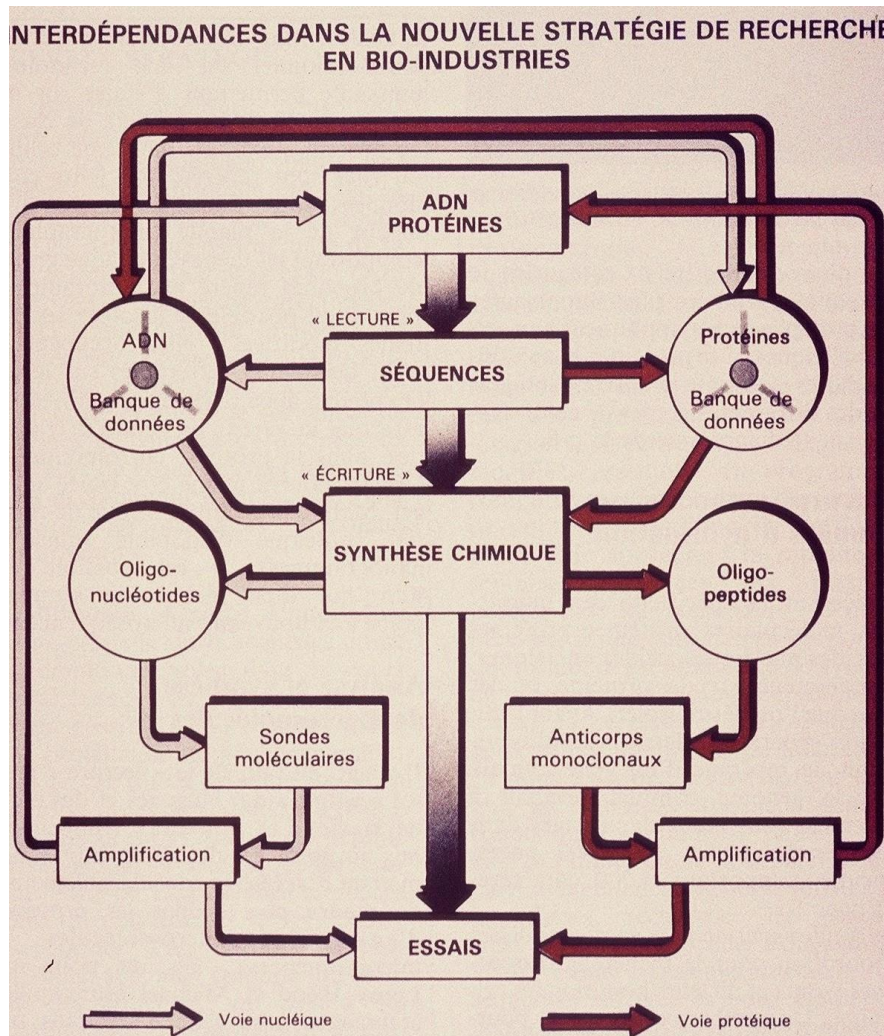


Fig. 15: Esquema para estabelecimento de bancos de dados no âmbito das Bio-Indústrias.

- 1 - são mais puras porque apresentam menores efeitos laterais
- 2 - são mais eficazes porque actuam em doses mais baixas
- 3 - são mais específicas porque actuam numa só célula ou órgão
- 4 - são menos tóxicas e com índices melhores de metabolização porque actuam como moléculas fisiológicas
- 5 - são menos dispendiosas porque são produzidas:
  - por uma via de síntese mais simples
  - com um custo mais baixo de matérias primas
  - com rendimento mais elevado
  - com menor investimento de investigação
  - com menor necessidade de mão-de-obra
  - com menor investimento económico-financeiro

Fig. 16: Características das substâncias medicamentosas preparadas por Engenharia Genética.

Não é surpreendente o anúncio assíduo de formação de novas Bio-Indústrias Farmacêuticas, do estabelecimento de projectos, de contractos e de programas entre as mais diversas unidades de produção industrial farmacêutica e do registo de patentes, quer de biotecnologias, quer de bio-produtos, quer, ainda, de células recombinadas. São igualmente numerosas as listas que indicam as substâncias medicamentosas susceptíveis de serem produzidas por intermédio da Engenharia Genética. Dessas substâncias destacam-se alguns exemplos das que já foram ou estão prestes a ser preparadas (Fig. 17A, B e C e Fig. 18), realçando-se com especial interesse as vacinas. Neste aspecto o contributo da Engenharia Genética tem sido muito inovador dado que, por exemplo, uma simples proteína obtida por esta via já pode funcionar como vacina. Disto tem resultado uma profunda alteração não só quanto ao conceito de vacina como ainda quanto à manufactura, processamento e comercialização das mesmas. Assim, para além das vacinas ditas convencionais, surgem 5 novos tipos de vacinas (Fig. 19) que, resumidamente, consistem no seguinte:

a) vacinas "genéticas" (esta designação é incorrecta dado que as vacinas não são constituídas por genes e apenas serve para as diferenciar das restantes): são formadas por proteínas sintetizadas por intermédio da Engenharia Genética, a partir dos genes que as codificam. É o caso, por exemplo, do antigénio HBs do vírus da hepatite B cujo gene foi clonado e expresso em levedura assim como das vacinas veterinárias contra a febre aftosa e contra a diarreia suína cujos genes foram clonados e expressos em *Escherichia coli*. Por outro lado, a síntese da glicoproteína antigénica do vírus herpes, da hemaglutinina do vírus influenzae e da glicoproteína antigénica do vírus da raiva são outros tantos exemplos deste tipo de vacinas já preparadas ou em vias de preparação;

b) vacinas sintéticas: são constituídas por polipeptídeos sintetizados por via química e correspondentes a uma região de uma proteína antigénica de que se conhece a sua sequência. Uma vez acoplados a um transportador apropriado, estes polipeptídeos são susceptíveis de desencadear uma resposta imunológica no organismo que os recebe. São exemplos deste tipo de vacinas as já preparadas contra a febre aftosa, poliomielite, gripe, hepatite, raiva, cólera assim como, mais recentemente, a constituída pelo antígeno da fase esporozoíto do plasmódio (*Plasmodium falciparum*);

c) vacinas vivas recombinantes: são constituídas por vírus ou bactérias vivas mas em cujos genomas foram retirados os genes responsáveis pelo carácter infeccioso e/ou virulento. São exemplos deste tipo de vacinas as do vírus herpes e do vírus da poliomielite assim como das bactérias responsáveis pela febre aftosa e pela cólera;

<u>Substâncias medicamentosas produzidas por Engenharia Genética</u>	
<u>MONAS</u>	<u>AMINO-ÁCIDOS</u>
omatostatina	- L-triptofano
ormona humana de crescimento	- L-fenilalanina
nsulina humana	- L-prolina
onadotropina crónica humana	- L-lisina
ormona luteinizante	- L-isoleucina
nterleuquina-2	
ritropoietina humana	
<u>INTERFERÊNCIAS</u>	<u>ENZIMAS</u>
nterferões leucocitários	- uroquinase humana
nterferões fibroblásticos	- uricase hepática
nterferão-gama humano	- catecol-2,3-oxigenase
<u>PÉPTIDOS e PROTEÍNAS</u>	- de síntese do ácido 5-aminolevulínico
lfa 1-antitripsina humana	
alcitonina humana	
erocalbumina humana	
amentina	
actor hemofílico IX humano	<u>ANTICORPOS MONOCLONAIS para diagnóstico d</u>
actor VIII	- Legionella pneumophila
ntitrombina III humana	- Haemophilus influenzae
elaxina humana	- Neisseria gonorrhoeae
eta-endorfina	- Treponema pallidum
imosina	- parasitas (Leishmania e Brugia malayi)
<u>ANTIBIÓTICOS</u>	- poliovirus
cefalosporina C	- adesinas bacterianas
ácido 6-aminopenicilânico (6-APA)	- melanomas
<u>AMINAS</u>	- cancros renais
itamina B <sub>12</sub>	- cancro do seio
	- carcinoma embrionário
	- neoplasmas

Fig. 17A: Substâncias medicamentosas produzidas por intermédio da Engenharia Genética.



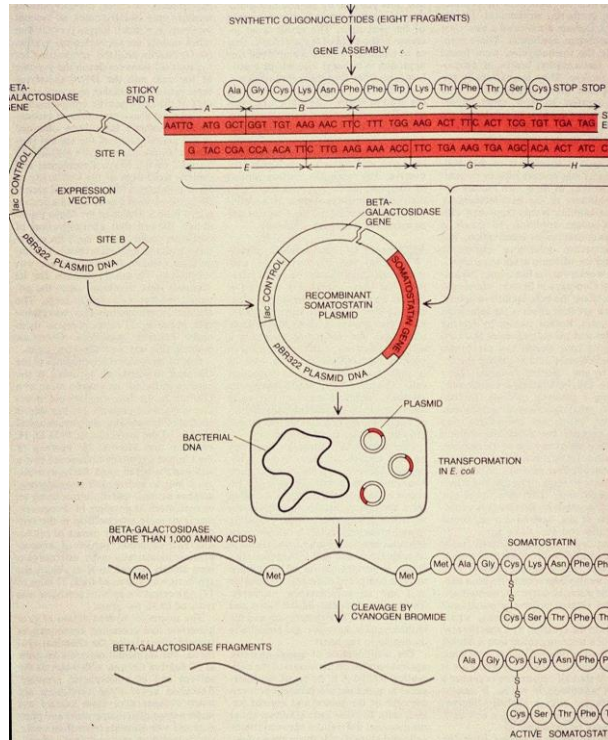


Fig. 17B: Substâncias medicamentosas produzidas por intermédio da Engenharia Genética: síntese da somatostatina.

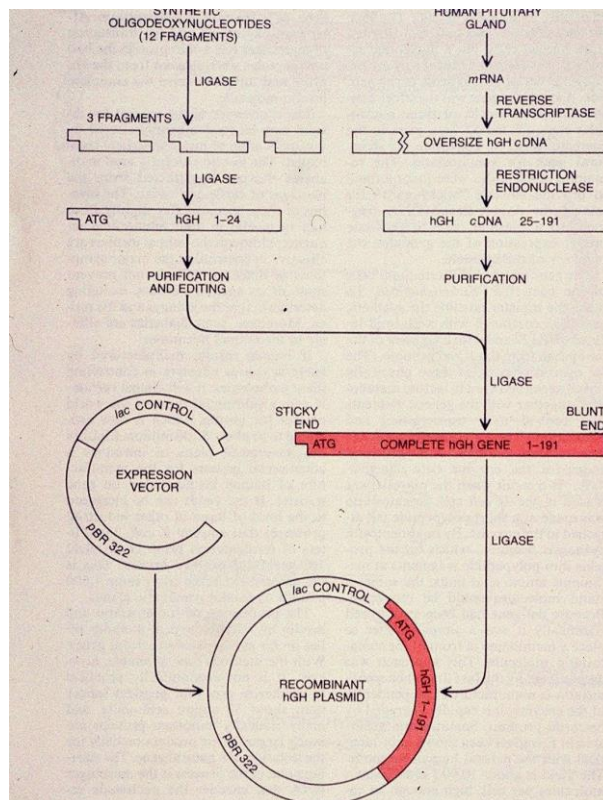


Fig. 17C: Substâncias medicamentosas produzidas por intermédio da Engenharia Genética: síntese da hormona de crescimento humana.

## Vacinas contra a:

- febre aftosa
- herpes simplex
- cólera
- hepatite B
- varicela
- raiva
- poliomielite
- gripe
- paludismo
- tripanosomíase

Fig. 18: Vacinas produzidas por intermédio da Engenharia Genética

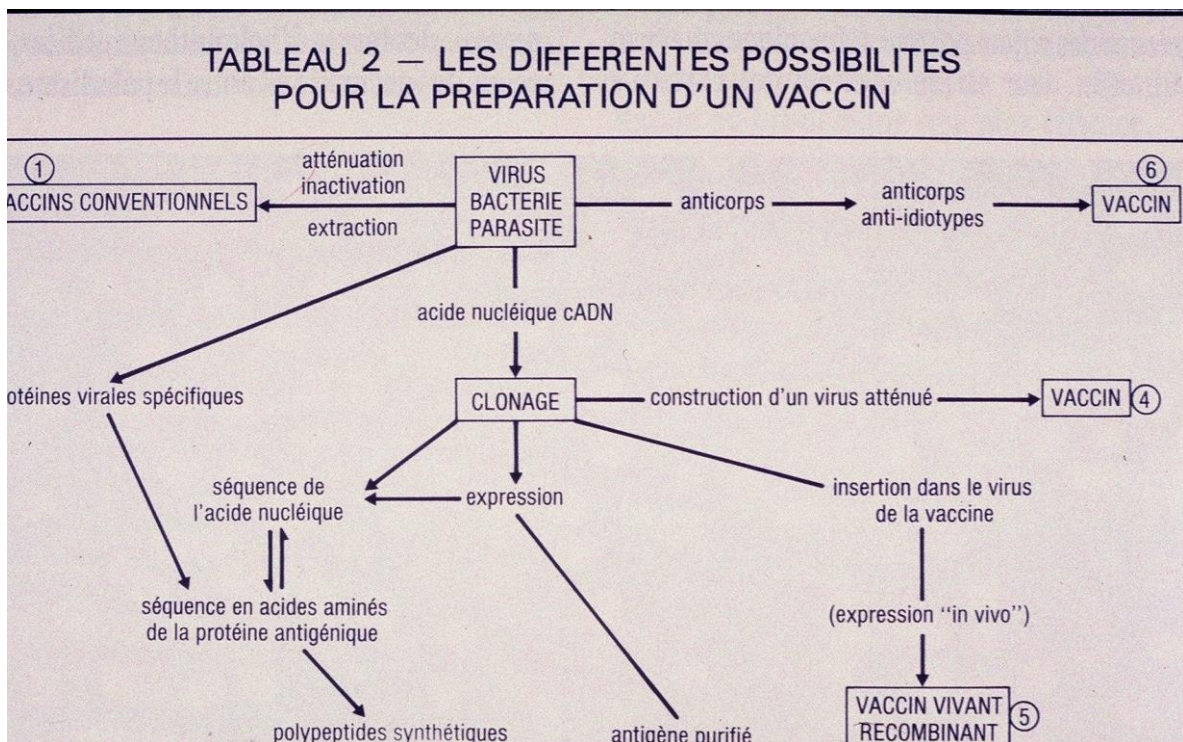


Fig. 19: Esquema das estratégias, por intermédio da Engenharia Genética, para a preparação de novos tipos de vacinas.

c) vacinas vivas recombinantes: são constituídas por vírus ou bactérias vivas mas em cujos genomas foram retirados os genes responsáveis pelo carácter infeccioso e/ou virulento. São exemplos deste tipo de vacinas as do vírus herpes e do vírus da poliomielite assim como das bactérias responsáveis pela febre aftosa e pela cólera;

d) vacinas híbridas: são constituídas por vírus inofensivos para a Saúde em cujos genomas foram incorporados genes responsáveis pela síntese de proteínas antigénicas de vírus infecciosos. O vírus funciona assim como um vector inócuo, podendo conter genes que simultaneamente imunizam contra várias doenças. É o caso da vacina contra o vírus da varíola (*Smallpox*) em que foram integrados genes contra os agentes infecciosos, responsáveis pela gripe, herpes, hepatite B e/ou raiva (Fig. 20);

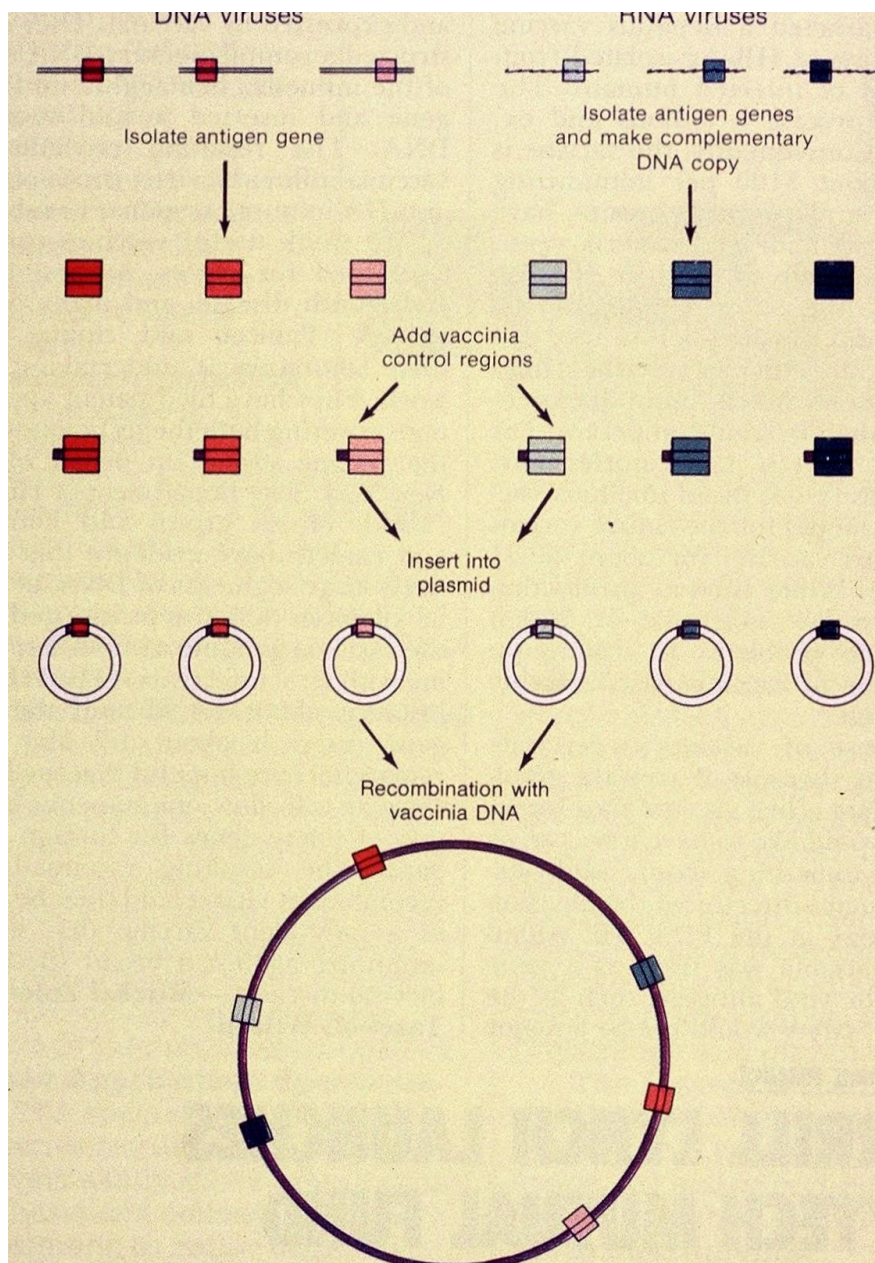


Fig. 20: Esquema de produção, por intermédio da Engenharia Genética, de vacinas híbridas.

e) vacinas anticorpos anti-anticorpos: são constituídas por antígenos, de configuração espacial idêntica ao do antígeno infeccioso, produzidas pela tecnologia de anticorpos monoclonais (Fig. 21). Para tal preparam-se anticorpos monoclonais dirigidos contra a estrutura antigénica do agente infeccioso os quais, uma vez inoculados em animais, são reconhecidos como antígenos e desencadeiam a produção de anti-anticorpos. Estes, dado que são uma cópia positiva do antígeno inicial, induzem, num segundo animal, a produção de anticorpos que reconhecem o agente patogénico intacto. Deste tipo de vacinas encontram-se em estudo as que protegem da hepatite B, da raiva e da tripanossomíase africana.

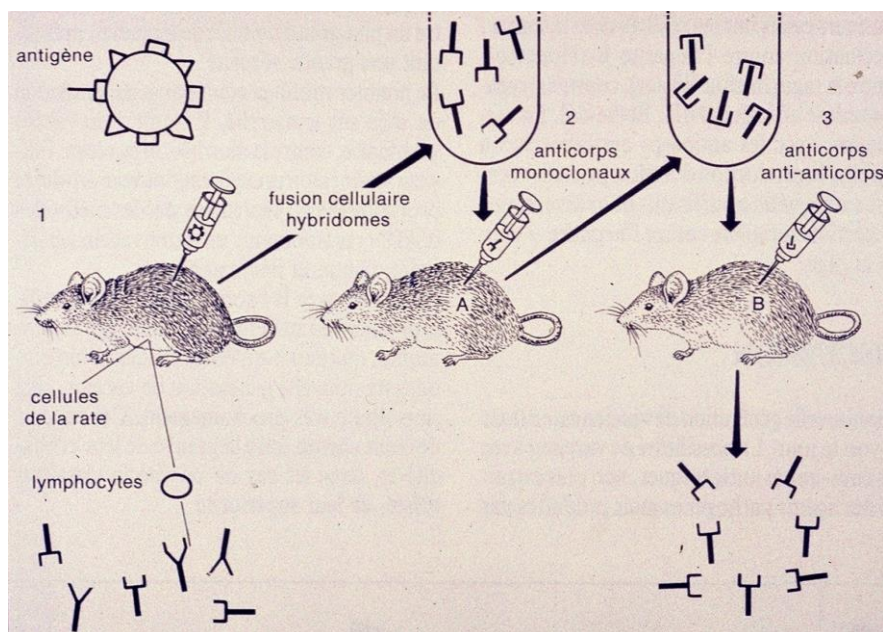


Fig. 21: Esquema de produção, por intermédio da Engenharia Genética, de vacinas anticorpos anti-anticorpos

Estes resultados não são mais do que uma pequena amostra da intensa actividade gerada em torno da Biotecnologia contemporânea e de que a Indústria Farmacêutica é uma parte das suas áreas de aplicação. Essa actividade, extraordinariamente competitiva, reflecte-se a vários níveis sociais tais como, entre outros, o da Investigação Científica, o das Finanças e o da Economia os quais, por sua vez, definem as 3 fases de um projecto biotecnológico: investigação, desenvolvimento e promoção.

Sob o ponto de vista da investigação, verifica-se que, para além de incontáveis laboratórios dedicados a estudos biotecnológicos, têm surgido nestes últimos anos, 3 tipos de sociedades: grandes empresas industriais dotadas de actividades de investigação específica, sociedades de investigação biotecnológica que, posteriormente, vendem as suas descobertas, devidamente

patenteadas, àquelas empresas para que nelas sejam produzidas as respectivas substâncias e sociedades prestadoras de serviços biotecnológicos (equipamentos, produtos, análises, etc.). Um exemplo típico da proliferação deste último tipo de sociedades é o das dedicadas à bibliografia científica biotecnológica que, em Setembro de 1983, totalizavam 42 (Figs. 22 e 23).

Igualmente, sob o ponto de vista financeiro, os projectos biotecnológicos têm-se desenvolvido ao abrigo de 3 tipos de apoio: vastos recursos financeiros das grandes empresas biotecnológicas, fundos públicos, impulsionando por si só ou em colaboração com empresas particulares, projectos biotecnológicos de índole nacional e capitais privados que permitem o aparecimento de numerosos sectores de elevada inovação. É assim que, a nível mundial, são já da ordem dos milhares as empresas e agrupamentos empresariais que se apoiam exclusivamente na Biotecnologia e cujas acções bancárias de muitas delas, se situam entre as mais bem cotadas nalguns Países.

Finalmente, sob o ponto de vista económico, a oportunidade dos projectos biotecnológicos é um factor decisivo no qual pesam, com especial importância, o estudo de mercados, a avaliação de previsões e a influência sócio-económica das populações. Deste modo, encontram-se desde já estabelecidos diversos programas biotecnológicos, de longo prazo, para a produção de substâncias com interesse terapêutico e não só. Assim, segundo calendários publicados em 1981, pensa-se que serão comercializadas, entre outras, as seguintes substâncias medicamentosas, produzidas por células geneticamente programadas (Fig. 24).

TITRE	PÉRIODICITÉ	PRIX D'ABONNEMENT ANNUEL (PAYS D'ORIGINE)	ÉDITEUR
tracts in BioCommerce	Bimensuel	60 £	IRL Press, PO Box 1, Eynsham, Oxford OX8 1JJ, U.K.
cultural Genetics Report	Bimestriel	90 \$	Mary Ann Liebert Inc., 500 East 85th Street New York, NY 10028, USA
lied Genetics News	Mensuel	250 \$	Business Communications Co. Inc., PO Box 2070C, Stamford, CT 06906 USA
gkok Mircen Letter	Semestriel	Gratuit	The Tailand Institute of Scientific and Technological Research Fermentation, Food and Waste, Recycling MIRCEN, M.L. Prachak-silp, Tongyai, Fellow IAFS, Bangkok, Thailand, Asie du Sud-Est
Engineering News	Bimensuel	295 \$	Deborah J. Mysiewicz Publishers, Inc. Suite 304, 109 Minna Street, San Francisco, CA 94105, USA
utur	Mensuel	350 FF	Biofutur SA, 56 rue de l'Université, 75007 Paris, France
la lettre des biotechnologies	Mensuel	720 FF	SELF, 47 bis rue du Rocher, 75008 Paris, France
mass Bulletin	Trimestriel	48 £	Multi-Science, Publishing Co. Ltd, 42/45 New Broad St, London EC2M 1QY, U.K.
mass Digest	Mensuel	244 \$	Technical Insights Inc., 158 Linwood Plaza, PO Box 1304, Fort Lee, NJ 07204, USA
masse Actualités	Mensuel	780 FF	Pyc Edition, 254 rue de Vaugirard, 75015 Paris
ech News	Mensuel	65 £	Microinfo Ltd, PO Box 3, Newman Lane, Alton, Hants GU34 2PG, U.K.
/Technology	Mensuel	78 \$	Nature Publishing Company, 15 East 26th St., New York, NY 10010, USA
technology Abstracts (rwent Biotechnology tracts)	Bimensuel	275 £	Derwent Publications Ltd, Rochdale House, 128 Theobalds Rd, London WC1X 8RP, U.K.
technology Bulletin	Mensuel	90 £	Oyez Scientific & Technical Studies, Bath House (3rd Floor), 56 Holborn Viaduct, London EC1A 2EX, U.K.
technology Bulletin Reports	Bimensuel	48 £	Oyez Scientific and Technical Studies, Bath House (3rd Floor), 56 Holborn Viaduct, London EC1A 2EX, U.K.
technology Chemonomics	Mensuel	290 \$	Economics of Technologies, 49 East 41st St., PO Box 2212, Grand Central Station, New York, NY 10163, USA
technology Information	Mensuel	Gratuit	Paul Mayes Library Services, Teesside Polytechnic, Middlesbrough, Cleveland TS1 3BA, U.K.
technology in Japan wservice	Mensuel	215 \$	Japan Pacific Associates, 2439 Birch Street, Suite 7, Palo Alto, CA 94306, USA
technology Investment oportunities	Mensuel	125 \$	High Tech Publishing Company, PO Box 266, Brattleboro, VT 05301, USA

Fig. 22: Exemplos de bibliografia científica biotecnológica desenvolvida por sociedades prestadoras de serviços biotecnológicos.

Biotechnology Law Report	Mensuel	275 \$	Mary Ann Liebert Inc., 500 East 85th Street, New York, NY 10028, USA
Biotechnology News	Bimensuel	185 \$	CTB International Publishing Co., PO B 579, Summit, NJ 07901, USA
Biotechnology Newswatch (McGraw-Hill's Biotechnology Newswatch)	Bimensuel	417 \$	McGraw-Hill Inc., 1221 Avenue of the Americas, New York, NY 10020, USA
Biotechnology Patent Digest	Bimensuel	235 \$	OMEC Publishing Company, PO Box 54 Great Falls, VA 22066-0546, USA
Biotechnology Press Digest	Mensuel	185 \$	Mary Ann Liebert Inc., 500 East 85th Street, New York, NY 10028, USA
Biotech Quarterly	Trimestriel	12 £	Science & Technology Letters, 12 Clarendon Rd, Kew, Surrey TW9 3NL, U.K.
Biotech-Update	Mensuel	95 \$	Scientific Newsletters Inc., PO Box 4546 Anaheim, CA 92803, USA
Bulletin signalétique Biotechnologies n° 215	Mensuel	900 FF	CNRS-Pascal, 26 rue Boyer, 75791 Paris Cedex 20
Current Biotechnology Abstracts (CBA) (sortie n° 1 en avril 1983)	Mensuel	95 £ pour les 9 numéros en 1983	Royal Society of Chemistry, The University, Nottingham NG7 2RD, U.K.
EFB Newsletter	Trimestriel	Gratuit	European Federation of Biotechnology, Dechema, Theodor-Heuss Allee 25, POB 970146, D-6000 Frankfurt (Main), RFA
Genetic Engineering and Biotechnology Monitor	Trimestriel	Gratuit	Technology Programme of UNIDO, PO Box 300, A-1400 Vienna, Autriche
Genetic Engineering Letter	Bimensuel	295 \$	Environews Inc., 1097 National Press, Building, Washington DC 20045, USA
Genetic Engineering News	Bimensuel	90 \$	Mary Ann Liebert Inc., 500 East 85th Street, New York, NY 10028, USA
Genetic News (rédigé en japonais)	Trimestriel	1 000 Y	Science Forum, Kita Building, 1-2-13 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japon
Genetic Technology News	Mensuel	180 \$	Technical Insights Inc., 158 Linwood Plaza PO Box 1304, Fort Lee, NJ 07024, USA
Industrial Biotechnology	Mensuel	115 £	Industrial Biotechnology, 5th Floor, 31-3 High Holborn, London WC1V 6BD, G.B.
Japanscan Bioscience and Biotechnology	Mensuel	180 £	Mitaka, 3-5 Tavistock Street, Leamington Spa, Warwickshire CV32 5PJ, G.B.
Nikkei Biotechnology (rédigé en japonais)	Bimensuel	85 000 Y	Société Nikkei-McGraw Hill, Inc., 1-1 Kanda Kogawa Cho, Chiyoda-Ku, Tokyo 101, Japon
Practical Biotechnology	Mensuel	125 £	Practical Biotechnology, 4 Woodlands, Hemel Hempstead, Herts, U.K.
Recombinant DNA Techniques	Trimestriel	20 \$	University of Michigan, Dept of Biological Chemistry, Univ. of Michigan Med. School, Ann Arbor, MI 48109, USA
Swiss Biotech	Bimensuel	60 FS	Verlag, Dr Felix Wüst Ag, Freiestrasse 20 Postfach 239, CH-8032 Zürich
Telegen Reporter	Mensuel	1 200 \$ (inc. Telegen Reporter Review + access to Document Delivery System)	Environment Information Center Inc., 48 West 38th Street, New York, NY 10018, USA

Fig. 23: Exemplos de bibliografia científica biotecnológica desenvolvida por sociedades prestadoras de serviços biotecnológicos.

Calendário de substâncias medicamentosas a  
produzir por intermédio da Engenharia Genética

Substâncias medicamentosas	Calendário
Hormonas esteróides (cortisona, prednisona, etc)	dentro de 10 anos
Enzimas (asparaginase, papaína, etc)	dentro de 5 anos
Vitaminas (B <sub>12</sub> , B <sub>2</sub> , D)	dentro de 10 anos
Antibióticos	dentro de 10 anos
Imunoproteínas	dentro de 5-10 anos
Hormonas peptídicas	dentro de 5-10 anos
Vacinas	dentro de 5-10 anos

Fig. 24: Calendário, aprovado pelo governo dos Estados Unidos da América (USA), das substâncias medicamentosas que poderão ser produzidas por células geneticamente programadas. *in* "Biomedical Institutions, Biomedical Funding and Public Policy (1983)"

São estas triangulações, semelhantes à do Dogma Central da Biologia (ADN, ARN, PROTEÍNA), que torna o futuro da Biotecnologia Industrial Farmacêutica deveras promissor, abrindo novos caminhos e novos horizontes para o Bem-Estar e para a Saúde do Homem. É a partir destas triangulações que a Biotecnologia tanto serve para o progresso da Indústria Farmacêutica como a Indústria Farmacêutica é útil para o avanço da Biotecnologia. É assim que a actual Biotecnologia Industrial Farmacêutica, baseada fundamentalmente na Engenharia Genética e em particular na tecnologia do ADN recombinante, se tornou de novo uma Arte, multifacetada, dinâmica, apoiada em belas tradições que ora florescem, para atingir a desejada perfeição que nos parece aguardar. Isto depende de nós, da nossa Inteligência.