



## Biotecnologia e vírus: avanços e aplicações na saúde humana

*Biotechnology and viruses: advancement and applications in human health*

Yury Yzabella da SILVA<sup>1</sup>  
Rafael Thiago Pereira da SILVA<sup>2</sup>  
Danilo de CARVALHO-LEANDRO<sup>3</sup>

**Resumo:** Biotecnologia é uma tecnologia utilizada há muito tempo pela humanidade, através de processos biotecnológicos para obtenção de alguns alimentos e bebidas. Com o passar dos anos, ocorreram vários avanços na área tecnológica, levando a um interesse comum por novas formas de aplicação da biotecnologia nos mais diversos campos, principalmente na saúde. Isto reflete um grande avanço nas pesquisas, como, por exemplo, o desenvolvimento de métodos diagnósticos, na produção de vacinas, novos antígenos, entre outros. Visto isso, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre alguns aspectos de novas abordagens acerca da biotecnologia e sua aplicação na medicina humana. Como procedimento metodológico adotado, a presente pesquisa baseou-se no levantamento bibliográfico, mediante consultas a periódicos e base de dados eletrônicos, tais como: SciELO, Google Acadêmico e PubMed. Todo o material foi lido, sistematizado e os principais achados subsidiaram a estruturação desse material. Diante do observado, concluímos que a área da biotecnologia aplicada à saúde vem se fortalecendo e colaborando substancialmente para o desenvolvimento de novos produtos, processos e procedimentos, que incluem desde vacinas com diferentes estratégias de concepção e elaboração, a estudos diagnósticos que trazem potentes melhorias na qualidade de vida do ser humano.

**Palavras-chave:** Vacinas. Medicina humana. Diagnóstico. Biologia molecular.

**Abstract:** Biotechnology is a branch of engineering science that has been used by humanity for a long period of time, through biotechnological processes to obtain some food and beverages. Over the years there have been several advances in the technological area, leading to a common interest in new ways of applying biotechnology in the most diverse fields, especially in the field of health which reflects great advancement in research, for example, the development of diagnostic methods in the production of vaccines, new antigens, among others. Given this, the objective of the present work was to carry out a bibliographical review on some aspects of new approaches about biotechnology and its application in human medicine. As the methodological procedure adopted the present research was based on a bibliographic survey, through periodicals consultations and electronic databases such as SciELO, Google Academic and PubMed. All the material was studied, systematized and the main findings subsidized the structuring of this material. In the light of the above we conclude that the area of biotechnology applied to health has been strengthened, collaborating substantially with the development of new

<https://dx.doi.org.10.24024/2357-9897v27n2a2018p1190126>

<sup>1</sup> Bióloga | discente da especialização em Microbiologia | FAFIRE | E-mail: yuryyasilva@gmail.com

<sup>2</sup> Biomédico | discente da especialização em Microbiologia | FAFIRE | E-mail: rafael\_thiagoh@hotmail.com

<sup>3</sup> Biólogo | docente da Universidade Federal de Pernambuco | Centro de Educação | Colégio de Aplicação | E-mail: danilocarvalho@capufpe.com

products, processes and procedures, ranging from vaccines with different conception and elaborated strategies to diagnostic studies that bring powerful improvements in quality of human life.

**Keywords:** Vaccines. Human medicine. Diagnosis. Molecular biology.

## Introdução

Entende-se por biotecnologia a utilização de microrganismos, células ou componentes celulares para fazer um produto. É uma ciência antiga na história da humanidade, que no passado foi utilizada de forma empírica, antes mesmo da descoberta da importância de microrganismos em processos de fermentação de alimentos e bebidas (BORÉM, 2005, p. 10). Passa a ganhar maior peso e importância com Edward Jenner, que após inocular vírus da varíola em um paciente no século XVII, cria a primeira vacina antivariola (REZENDE, 2009, p. 229). No ano de 1983, foi obtida a primeira planta geneticamente modificada (ZANCAN, 2001, p. 161), e, em 1996, nasceu o primeiro mamífero clonado, a ovelha que recebeu o nome de Dolly (SILVA, 2004, p. 27). As mudanças trazidas pela biotecnologia auxiliaram principalmente no desenvolvimento do bem-estar humano. Desde então, novas técnicas vêm sendo aprimoradas, obtendo resultados importantes através da implementação da biotecnologia em pesquisas na área da saúde.

As vacinas são o principal motivo para que novas metodologias sejam desenvolvidas, onde se espera sempre que nos anos seguintes tragam um número cada vez maior de novas vacinas, mais seguras e eficazes, a partir da utilização da biotecnologia com a utilização das técnicas de manipulação genética, produção de proteínas recombinantes em sistemas heterólogos, entre outros (DINIZ, 2010, p. 19).

O desenvolvimento das técnicas de manipulação genética alterou o desenvolvimento da pesquisa de diferentes maneiras e o desenvolvimento de vacinas por meio de estratégias como a clonagem gênica e mutagênese gerou uma maior segurança na manipulação dos microrganismos atenuados. As técnicas que estão disponíveis para manipulação genética permitem obter, organismos atenuados nos quais seus genes envolvidos com a patogenicidade ou metabolismo primário são inativados para que sejam incapazes de causar a doença, não havendo comprometimento da sua efetividade (TORTORA, FUNKE; CASE, 2012).

Os avanços e melhorias que a biotecnologia já proporcionou podem ser vistos na produção de antibióticos, vacinas e também na produção de hormônios, trazendo uma grande contribuição para a medicina. Visto isso, o objetivo desse artigo foi demonstrar o benefício dos novos conhecimentos gerados através de biotecnologia e a aplicação desses conhecimentos no desenvolvimento de novos produtos que resultam em melhorias na qualidade de vida do homem.

## Metodologia

Como procedimento metodológico, adotamos a estratégia de pesquisa bibliográfica exploratória em três bases de dados para a busca de artigos: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Google Acadêmico e *PubMed*. A busca dos dados ocorreu no período de agosto de 2017 a maio de 2018 e os indexadores utilizados para a pesquisa foram

“medicina humana”, “diagnóstico”, “biotecnologia” e “biologia molecular”. Os resultados de cada um dos termos encontrados foram consultados e sistematizados, sem restrições referentes ao período de publicação.

## Vacinas de DNA

Em 1990, pode-se dizer que há o primeiro registro da vacina de DNA, devido a um estudo realizado por Wolff et al. 1990. A partir dos resultados dos avanços biotecnológicos em DNA recombinante, surgiram as vacinas de DNA. Considerado um processo simples, a produção torna-se mais fácil quando comparada aos procedimentos que envolvem as proteínas recombinantes (DINIZ, 2010, p. 21).

Quando comparadas às vacinas clássicas, as vacinas de DNA nos disponibilizam uma série delas. As vantagens estão associadas principalmente ao seu custo de produção, pois quando são fabricadas em larga escala é considerado menor ao custo de produção das vacinas compostas de proteínas recombinantes, fração subcelular e peptídeos sintéticos (WHALEN, 1996, p. 173).

Outro ponto positivo está no controle de qualidade. Durante a comercialização, não é necessário que haja uma rede de refrigeração, pois estas vacinas são estáveis à temperatura ambiente, podendo ser liofilizadas (WAINE; MCMANUS, 1995, p. 114). Todos esses fatores facilitam o transporte, a distribuição e ainda o estabelecimento de amplos programas de imunizações em regiões de difícil acesso.

Estudos recentes realizado por pesquisadores da Fiocruz, em Pernambuco, mostram o desenvolvimento da vacina contra a febre amarela. A vacina tem como base o RNA do vírus, e, entre suas vantagens, podemos destacar a capacidade de produção em larga escala e a possibilidade de ser ofertada para grupos de risco da vacina de vírus atenuado, como, por exemplo, crianças, gestantes, idosos, imunodeprimidos e pessoas com alergia a proteínas do ovo (MACIEL JÚNIOR *et al.*, 2015, p. 12).

Entre outras vantagens das vacinas de DNA, ainda podemos ressaltar que esse tipo vacinal apresenta uma maior cobertura para a população. Outra vantagem é que a nova vacina é mais segura, e a segurança está no fato de a imunização ser feita sem a presença do vírus vivo, mesmo que enfraquecido, tornando completamente nulas as chances de ocorrerem reações adversas e provocar óbito, pelo fato do DNA ser considerado uma molécula inerte no nosso organismo. A vacina criada na Fundação Oswaldo Cruz, em Pernambuco (Fiocruz-PE), ainda precisa ser testada em humanos, para assegurar a sua segurança e eficácia. Inicialmente, foi testada em camundongos e os resultados alcançaram o mesmo índice alcançado pela vacina convencional, hoje ofertada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), uma proteção de cem por cento (MACIEL JÚNIOR *et al.*, 2015, p. 1).

## Proteínas

Doenças virais transmitidas por vetores ainda são um grande problema, principalmente em países tropicais, como é o caso do Brasil. O Zika vírus (ZIKV), é transmitido pelo

mesmo mosquito transmissor de patógenos como dengue (DENV), chikungunya (CHIKV) e febre amarela, o *Aedes aegypti* (VALLE; PIMENTA; AGUIAR, 2016, p. 419) e foi identificado no Brasil pela primeira vez em abril de 2015 (BRASIL, 2017, p. 18).

Glaucius Oliva, professor do Instituto de Física do campus de São Carlos da Universidade de São Paulo (IFSC-USP), e coordenador do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), quis desenvolver um medicamento que pudesse ser utilizado logo em seguida à picada do vetor, ou assim que os primeiros sintomas aparecessem, de modo a bloquear a proliferação dos vírus e acelerar a cura. Com isso, o seu grupo de pesquisa desvendou a estrutura tridimensional da proteína mais crucial para a replicação do material genético do vírus, dando, assim, o primeiro passo para obtenção de resultados positivos, buscando o desenvolvimento de novos fármacos por meio da modelagem de moléculas que interagem com receptores específicos (GODOY *et al.*, 2017, p. 2-4).

O caráter de emergência em relação ao ZIKV foi o que chamou a atenção do pesquisador, que começou a coordenar uma modelagem molecular das proteínas codificadas pelo genoma do ZIKV. Apesar de ser considerada uma molécula bem curta, trata-se de uma molécula de RNA que carrega o código para 10 proteínas, sendo 3 estruturais, responsáveis pela estrutura física que envolve o material genético, e 7 não estruturais, associadas à replicação do RNA viral (GODOY *et al.*, 2017, p. 2-3).

A proteína mais importante do complexo de replicação é a proteína NS5, uma enzima polimerase que utiliza o próprio RNA como molde para produzir as cópias. Desse modo, o modelo tridimensional pode levar à formulação de um fármaco contra a doença. Com a publicação da estrutura cristalizada, vários laboratórios estão buscando novos inibidores para a enzima NS5, que poderão torna-se candidatos ao tratamento da doença (GODOY *et al.*, 2017, p. 2-4).

Em outro artigo publicado recentemente na revista científica *Cell Reports*, pesquisadores americanos relataram a descoberta de uma proteína humana que poderia estar relacionada à maior ou menor susceptibilidade de uma pessoa em ser infectada com o vírus Zika (SAVIDIS *et al.*, 2016, p. 23). A proteína, denominada IFITM3, estava sendo investigada em relação a outras doenças virais (dentre elas a gripe), mas, de acordo com os resultados obtidos, algumas pessoas, especialmente de populações da Ásia e Micronésia, possuem a proteína IFITM3, tornando-as mais resistentes a infecções virais. Ao descobrirem esta fragilidade do vírus, os pesquisadores mostraram-se confiantes, pois este pode ser um importante passo para a descoberta de formas de prevenção contra a doença, incluindo a possibilidade de produção de uma vacina mais eficaz. Novas pesquisas estão sendo realizadas para ampliar o conhecimento sobre a relação entre o vírus e a proteína celular, pois o mecanismo exato de ação da proteína sobre a membrana celular e de que forma esta previne a entrada e replicação do vírus nas células ainda não é bem compreendido (SAVIDIS *et al.*, 2016).

## Terapia gênica

Dia após dia, a biotecnologia nos traz descobertas importantes no desenvolvimento das formas de tratamento para várias doenças, seja com o objetivo de reduzir a progressão da

doença ou evitá-la, planejando uma intervenção por meio de terapia gênica (LINDEN, 2010, p. 33). Essa intervenção pode se basear no conhecimento genético, na alteração de mecanismos fundamentais ou na fisiologia das células, órgãos ou sistemas afetados pelas doenças (CARDONE, 2007, p. 151; FLOTTE, 2007, p. 301).

A terapia gênica tem por objetivo a transferência de um material genético (com a finalidade de curar a doença) para o organismo portador da doença, como forma de reparar o defeito. O indivíduo irá receber o gene que codifica uma proteína típica do agente agressor, que pode ser de uma proteína ou um vírus (que estará inativado), como se faz nas vacinas convencionais. Dessa forma, o organismo começa a fabricar a proteína externa, estimulando seu próprio sistema imune (LINDEN, 2010, p. 34).

Os vetores virais utilizados na terapia gênica são utilizados conforme a patologia do indivíduo. Estes vetores são classificados como vetores adenovirais, retrovirais e adenoassociados (FÉCCHIO *et al.*, 2015 p. 45). Os adenovírus têm uma aplicação importante na transferência de genes suicidas a tumores. A maioria dos resultados da terapia gênica em desenvolvimento está conduzida para o tratamento de doenças como a AIDS, doenças cardiovasculares, e diversos tipos de câncer, como, por exemplo, de mama, de próstata, de ovário, de pulmão, e ainda leucemias (NARDI *et al.*, 2002, p. 113).

Em estudo mais recente, cientistas da Universidade de Washington, da Universidade da Califórnia em San Diego, juntamente com o Instituto de Pesquisa Lerner da Clínica Cleveland, demonstraram, em laboratório, que cepas geneticamente modificadas do ZIKV conseguiram prolongar a vida de camundongos com glioblastoma (forma mais comum de câncer no cérebro, sendo fatal em até dois anos na maioria dos casos, mesmo após a quimioterapia) (ZHU *et al.*, 2017, p. 1).

O resultado só foi obtido através de uma técnica chamada virusterapia, fazendo com que o vírus localizasse e destruísse de forma específica as células-tronco cancerígenas que estimulavam a progressão do tumor e poupando as células saudáveis. Segundo os pesquisadores, esse pode ser um ponto de partida para o desenvolvimento de cepas de ZIKV mais seguras para tratamento que associa remédios contra a doença e virusterapia, para atingir e destruir as células tumorais resistentes (ZHU *et al.*, 2017, p. 13).

## Diagnóstico molecular

Antigamente, o estudo dos tecidos se baseava quase que de forma exclusiva através de observações morfológica e, com o grande avanço da biotecnologia, permitiu-se que estes tecidos fossem analisados através da identificação de moléculas que os compõem (PINHO, 2006, p. 331).

O diagnóstico molecular, que provém da biologia molecular, é uma alternativa diferenciada de diagnóstico de doenças infecciosas. Uma das grandes vantagens do diagnóstico molecular é a rapidez e precisão nos resultados. Permitindo, assim, um diagnóstico mais sólido em menos tempo, trazendo uma maior possibilidade de recuperação em tempo reduzido (PINHO, 2006, p. 331).

A técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction* – Reação em Cadeia da Polimerase), criada em 1993 por Kary Mullis, é uma ferramenta indispensável para reações de detecção de um agente, pois permite a amplificação de regiões específicas dos ácidos nucléicos de patógenos, mesmo quando há poucas moléculas na amostra (HAAS; TORRES, 2016, p. 2).

A técnica de PCR consiste basicamente na amplificação “*in vitro*” de uma região específica de DNA, visando aumentar o número de cópias destes seguimentos. A técnica objetiva produzir material suficiente para as diversas análises. O processo de PCR ocorre em três etapas, a saber: desnaturação, anelamento (ou hibridização) e extensão. São realizados aproximadamente de 40 a 60 ciclos, promovendo a amplificação de determinada região que se pretende analisar (PINHO, 2006, p. 333).

A PCR em tempo real (*Real Time Quantitative PCR*), ou qPCR, é uma variação da técnica de PCR, que, além de amplificar, determina medidas quantitativas ao longo dos ciclos, tornando-se uma ferramenta mais rápida, específica e sensível. O resultado é visualizado em tempo real durante a amplificação da sequência de interesse, gerando resultados com maior precisão. Esta metodologia utiliza um equipamento com sistema de monitoramento da emissão da fluorescência, permitindo, assim, a quantificação exata da amostra analisada (MELO *et al.*, 2012, p. 106).

O diagnóstico do ZIKV, por exemplo, atualmente pode ser realizado através das técnicas moleculares, com uso da RT-PCR (*Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction*/Reação em Cadeia da Polimerase por Transcrição Reversa), que identifica a presença do material genético do vírus na amostra (BRASIL, 2015, p. 5), porém, para o diagnóstico de outros patógenos, como DENV e CHIKV, é necessário realizar cada exame separadamente. E foi por conta disto que pesquisadores se guiaram e trouxeram um importante avanço: um kit para a realização do diagnóstico, de forma simultânea, das três doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*.

Como resultado do trabalho em conjunto entre o Instituto de Biologia Molecular do Paraná e a Fundação Oswaldo Cruz, a nova tecnologia irá facilitar a identificação das doenças (já que estas possuem sintomas similares). O kit para DENV, ZIKV e CHIKV permite realizar a identificação simultânea do material genético dos três vírus. Além de evitar a necessidade de três testes separados, o kit oferece uma combinação pronta de reagentes, acelerando a análise das amostras e a liberação dos resultados (FIOCRUZ, 2016).

Grande parte dos pesquisadores distribuídos no país estão desenvolvendo pesquisas voltadas para o diagnóstico de doenças infecciosas e hereditárias. Novas técnicas moleculares têm fornecido um importante avanço nos estudos da epidemiologia. Por isto, elaborar iniciativas que visam à prevenção de doenças, assim como o seu diagnóstico em fase inicial, torna possível o trabalho de melhoramento dos principais problemas de saúde pública no Brasil.

### Considerações finais

A biotecnologia não é um fato novo, e de diferentes formas sempre esteve presente na história da humanidade. Porém, sua evolução atravessou momentos diferentes até chegar

ao estágio em que se encontra atualmente. Desde então, tem-se a consciência dos diversos benefícios que a biotecnologia traz nas mais diversas áreas, porém, é na área da saúde que a biotecnologia encontra algumas de suas aplicações mais benéficas e abrangentes. Nos últimos anos o tema está ainda mais em evidência devido às técnicas inovadoras, pela revolução no tratamento de doenças e no uso de novos medicamentos para aplicação em humanos.

Através da tecnologia do DNA recombinante, muitos avanços foram possíveis, a exemplo de medicamentos que dependem diretamente do desenvolvimento e da atuação de organismos geneticamente modificados. O desenvolvimento biotecnológico tem como proposta a melhoria da qualidade de vida, mas esse processo exige investimentos em várias outras áreas, como educação e capacitação profissional específica, a fim de consolidar e agregar valores, de forma que possam se traduzir em melhoria de vida da população que habita o nosso país.

A utilização dessas técnicas representa uma verdadeira evolução no campo da biologia e suas áreas de aplicação. Os benefícios vindouros para a humanidade são incontáveis e abrem um enorme leque de possibilidades de melhora da qualidade de vida das pessoas.

## Referências

- BORÉM, A. A história da biotecnologia. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, Belo Horizonte, v. 34, p. 10-12, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Vírus Zika no Brasil: a resposta do SUS**. Brasília, 2017.
- CARDONE, M. Prospects for gene therapy in inherited neurodegenerative diseases. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 20, n. 2, p. 151-158, 2007.
- DINIZ, M de O.; FERREIRA, L. C. de S. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 19-30, 2010.
- FÉCCHIO, D. C., *et al.* O uso da terapia gênica no tratamento de doenças. **UNINGÁ Review**, Maringá, v. 21, n.1, p. 44-49, 2015.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ. **Fiocruz anuncia inovação no diagnóstico simultâneo de zika, dengue e chikungunya**. IOC/FIOCRUZ. 2016. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-anuncia-inovacao-no-diagnostico-simultaneo-de-zika-dengue-e-chikungunya>> Acesso em: 30 maio de 2018.
- FLOTTE, T. Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art. **Journal of Cellular Physiology**, New York, v. 213, n. 2, p. 301-305, 2007.
- GODOY, A., *et al.* Crystal structure of Zika virus NS5 RNA-dependent RNA polymerase. **Nature Communications**, London, v. 8, p. 14764, 2017.
- HAAS, D. J.; TORRES, A. C. D. Aplicações das técnicas de PCR no diagnóstico de doenças infecciosas dos animais. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, São Paulo, v. 26, p. 1-15, 2016.
- MACIEL JÚNIOR, M. *et al.* A DNA Vaccine against yellow fever virus: development and evaluation. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 9, n. 4, p. 1-19, 2015.

- LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é, e o que será? **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, p. 31-69, 2010.
- MELO, A. N. et al. Aplicações da técnica de PCR na reprodução animal. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**. Belo Horizonte, v. 36, n. 2, p. 105-112, 2012.
- NARDI, N. B. et al. Terapia gênica. **Ciência & Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 1, n. 7, p. 109-116, 2002.
- PINHO, M. S. L. Pesquisa em biologia molecular: como fazer? **Revista Brasileira de Coloproctologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 3, p. 331-336, 2006.
- REZENDE, J. M. **À sombra do plátano**: crônicas de história da medicina. São Paulo: FAP-UNIFESP, 2009.
- SAVIDIS, G., et al. The IFITMs inhibit Zika virus replication. **Cell Reports**, Cambridge, v. 15, p. 2323-2330, 2016.
- SILVA, T. J. da C. Clonagem: o que aprendemos com Dolly? **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 27-30, 2004.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- VALLE, D.; PIMENTA D. N.; AGUIAR, R. Zika, dengue e chikungunya: desafios e questões. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 25, p. 419-422, 2016.
- WAINE, G.; MCMANUS, D. Nucleic acids: vaccines of the future. **Parasitology Today**, Amsterdam, v. 11, n. 3, p.113-116, 1995.
- WHALEN, R. DNA vaccines for emerging infectious diseases: what if? **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v.2, n.3, p.168-175, 1996.
- WOLFF, J. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. **Science**, New York, v. 247, n. 4949, p. 1465-1468, 1990.
- ZANCAN, G. O desafio das plantas geneticamente modificadas. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, Brasília, v. 18, n. 1, p. 161-168, 2001.
- ZHU, Z. et al. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 214, n. 10, p. 01-15, 2017.

---

Recebido em: 30.06.2018

Aprovado em: 01.08.2018

**Para referenciar este texto:**

SILVA, Yury Ysabella da; SILVA, Rafael Thiago Pereira da; CARVALHO-LEANDRO, Danilo de. Biotecnologia e vírus: avanços e aplicações na saúde humana. **Lumen**, Recife, v. 27, n. 2, p. 119-126, jul./dez. 2018.