

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS CONTRA A AIDS DESENVOLVIDAS A PARTIR DA BIOTECNOLOGIA NO BRASIL

Vitória Ingrid Christina da Silva Pequeno Baptista¹, Marcos Montani Caseiro²,
Cleide Barbieri de Souza³

Resumo: Mundialmente, desde a década passada, houve grandes avanços nas pesquisas biotecnológicas direcionadas a diferentes alternativas terapêuticas contra a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), visando a melhora da condição de vida do paciente. Deste modo, a biotecnologia vem cada vez mais se destacando nesta linha de pesquisa. Apesar de outros países possuírem um maior incentivo financeiro para o desenvolvimento de tais pesquisas resultando em uma maior evidência na comunidade científica. O Brasil tem ganhado cada vez mais espaço, bem como estímulos das agências de fomentos à pesquisa, visando o desenvolvimento de inovações biotecnológicas em várias instituições de pesquisas brasileiras, as quais estão grandemente contribuindo nos avanços sobre as alternativas terapêuticas contra a AIDS. Para tanto, o objetivo deste trabalho é descrever o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas realizadas pelas instituições de ensino e pesquisa do Brasil onde utiliza a biotecnologia ao combate contra o vírus da AIDS.

Palavras-chave: Biotecnologia. Terapêutica. HIV. AIDS. Instituições de ensino do Brasil.

THERAPEUTIC ALTERNATIVES AGAINST AIDS DEVELOPED FROM BIOTECHNOLOGY IN BRAZIL

Abstract: Worldwide, over the past decade there have been great advances in biotechnology research aimed at different alternative therapies against AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) aimed at improving the living condition of the patient. Accordingly, biotechnology is increasingly emphasizing this line of research. Although other countries possess greater financial incentive for developing such research resulting in greater evidence in the scientific community. Brazil has won more space and stimulus of encouragements agencies to research aimed, at developing biotechnological innovations in various institutions of Brazilian research, which are contributing greatly to advances on alternative therapies against AIDS. Thus, the aim of this study is to describe the development of new therapeutic options held by educational and research institutions in Brazil which uses biotechnology in the fight against the AIDS virus.

Keywords: Biotechnology. Therapeutic. HIV. AIDS. Educational institutions.

1 Biomédica graduada no Centro Universitário Lusíada – UNILUS.

2 Médico Infectologista, Professor Doutor do Centro Universitário Lusíada – UNILUS.

3 Professora Doutora do Centro Universitário Lusíada – UNILUS. Responsável pelo Núcleo Acadêmico de Estudos e Pesquisas em Biotecnologia e Biologia Molecular – NPBBM/UNILUS.

1 INTRODUÇÃO

Com o passar dos anos, a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) se tornou uma doença de grande preocupação devido ao aumento dos dados epidemiológicos, fazendo diversas vítimas em países subdesenvolvidos sem acesso ao tratamento. Ademais, o potencial mutagênico do vírus gera grande inquietação por parte dos pesquisadores, que há mais de 30 anos vêm buscando novos métodos e alternativas para o combate à doença (DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS, 2014).

O avanço da medicina e da tecnologia possibilitou a criação de métodos de diagnósticos mais rápidos e viabilizou a descoberta de como atuava o genoma do vírus para obter a criação de uma vacina eficaz aos portadores da doença (AVERT, 2012). É nesse ambiente tecnológico de pesquisas com a contribuição da biotecnologia, que pode ser dado um grande passo para a obtenção de uma alternativa na terapêutica para os pacientes infectados com o vírus HIV (DINIZ & FERREIRA, 2010).

Sabe-se que atualmente o uso de combinações de fármacos que visam retardar o surgimento de uma variação genotípica viral e mais resistente, é mais eficaz do que o uso de fármacos monoterápicos (FATTORUSSO et al., 2005; WHO/UNAIDS, 2010; DE CLERCQ, 2010). O tratamento utiliza combinações de antirretrovirais que atingem alvos específicos do HIV (do inglês: *Human immunodeficiency Virus*), sendo esta uma terapia antirretroviral combinada de alta potência, abreviada de HAART (do inglês: *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), conhecida popularmente por “coquetel” (JANSSEN et al., 2005; GRANICH et al., 2010).

Porém, devido à larga utilização destes fármacos pelos portadores do HIV, corre-se um risco, ainda que pequeno, do vírus tornar-se resistente às drogas presentes no tratamento. Por conseguinte, a procura de uma alternativa que possa auxiliar na terapêutica desses portadores torna-se um objetivo viável, já que são muito mais seguras e estáveis, minimizando possíveis reações imunológicas dos pacientes (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2010).

A meta do trabalho será descrever o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas realizadas pelas instituições de ensino e pesquisa do Brasil onde utiliza a biotecnologia no combate contra o vírus da AIDS. Mostrando assim que o potencial do Brasil em pesquisas contra o HIV está crescendo e mudando a visão mundial sobre o país no âmbito de pesquisa e desenvolvimento. As pesquisas serão baseadas em artigos nacionais e internacionais, nas teses e conferências realizadas em congressos nacionais.

2 APLICABILIDADE DA BIOTECNOLOGIA NA ÁREA DA SAÚDE

O uso da biotecnologia na área da saúde está ganhando cada vez mais espaço por apresentar meios de manipulação genética no qual resultam em enzimas e proteínas

que são capazes de produzir resposta terapêutica no paciente com doenças crônicas (ULHOA; SILVA, 2009).

Desde o século XX, com os avanços na indústria, tornou-se possível a integração dos conhecimentos de genética com a inovação dos processos industriais, capacitando a manipulação do DNA (Ácido Desoxirribunocléico) para a produção da maioria dos fármacos (PLANET SEED, 2011).

Assim como a produção de fármacos manipulados através da engenharia genética utilizando-se da tecnologia do DNA recombinante o que torna mais fácil e viável, economicamente, também outros produtos são estudados e têm ganhado um espaço significativo como: enzimas, que podem ser utilizadas em diversas áreas como na cosmética e até na terapia antineoplásica; anticorpos monoclonais, interferons; e, clonagem terapêutica na produção de células-tronco. Porém, a biotecnologia farmacêutica não conta só com a produção de fármacos, mas também utiliza a engenharia de produtos de tecido e células (MELO et al., 2012).

Esses fármacos produzidos têm várias aplicações na indústria farmacêutica e principalmente na área da saúde, como a sua própria criação; também contam com a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para indústria; o desenvolvimento e produção de kits de reagentes para diagnósticos, o que favorece o setor das análises clínicas; além disso, visa a criação de novas vacinas e terapias gênicas, entre outras possibilidades que a biotecnologia favorece no setor da saúde (REIS et al., 2009).

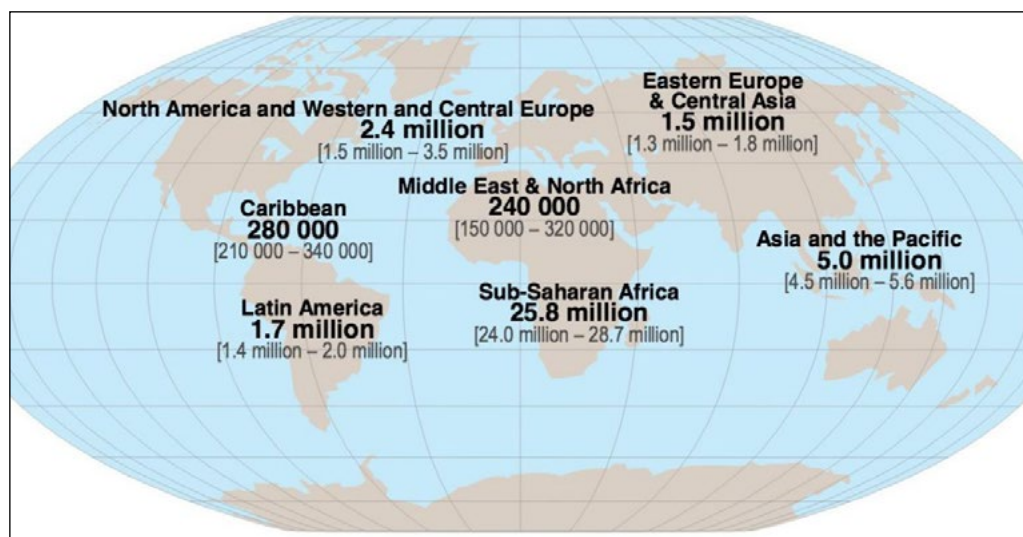
No desenvolvimento dos novos fármacos também são utilizados sistemas de expressões capazes de receber o DNA/RNA recombinante e assim serem introduzidos nas células hospedeiras compatíveis, como: bactérias, leveduras, fungos, células de insetos, células de mamíferos, plantas transgênicas e animais transgênicos (FERRO, 2010).

3 AIDS NO MUNDO E NO BRASIL

Em todo o mundo, aproximadamente 36,7 milhões de pessoas vivem com HIV/AIDS (UNAIDS, 2016). De acordo com o boletim epidemiológico da Organização Mundial da Saúde (WHO) em 2016, aproximadamente 2,1 milhões foram infectados no ano anterior. Em 2015 foram registradas 1,1 milhão de mortes pela doença.

A região mais afetada é a África Subsaariana que conta com aproximadamente 25,8 milhões de adultos e crianças que vivem com HIV. Enquanto Europa e América do Norte têm mais de 2,4 afetados pelo vírus, a Ásia e o Pacífico contam com cinco milhões de infectados (UNAIDS, 2016). Outros números podem ser observados na Figura 1.

Figura 1- Estimativa de adultos e crianças portadores de HIV



Fonte: WHO/UNAIDS, 2016.

Devido aos diversos programas desenvolvidos pela Organização Mundial da Saúde, houve uma queda mundial de 43% de novas infecções pelo HIV desde 2003. Em contrapartida, aproximadamente 2,1 milhões de pessoas adquirem o vírus todo o ano (UNAIDS, 2016).

Já no Brasil, de acordo com o UNAIDS (2015), cerca de 830 mil (0,6%) pessoas são portadoras do HIV, sendo que a cada 100 mil habitantes em média 20,4 novos casos são diagnosticados. Esse valor foi estabilizado nos últimos 5 anos, provando que os investimentos em programas do governo estão resultando em uma maior qualidade de vida aos brasileiros soropositivos.

Nos últimos 10 anos houve um aumento em detecção de novos casos, sendo de aproximadamente 2%. Só em 2013 houve 39.501 casos registrados de contaminação. A tabela 1 mostra os valores de novos casos registrados para cada região do Brasil.

Tabela 1 - Novos casos registrados de HIV/AIDS em 2013 por região do Brasil

Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
4.260	8.625	15.243	8.451	2.922
10,8%	22%	38,6%	21,4%	7%

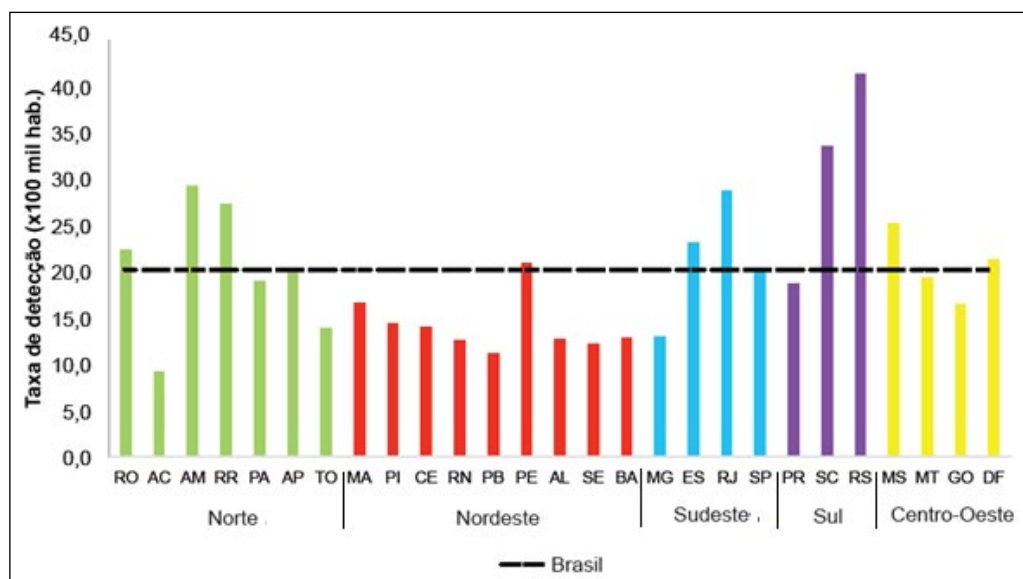
Fonte: Ministério da Saúde, 2014.

Comparando as regiões do Brasil, a taxa de detecção maior de soropositivos, foi observada na região sul contando com 30,9 casos a cada 100 mil habitantes. No gráfico

1 é possível observar a taxa de detecção em 2012 para cada estado da região podendo verificar a diferença significativa entre elas.

Esse elevado número de portadores de HIV na região sul, deve-se ao fato principalmente às populações carentes que possuem baixa escolaridade, sendo as mais suscetíveis à infecção por HIV devido à falta de prevenção adequada. Ademais, um aumento bastante significativo foi observado em gestantes com HIV na região sul, no qual a cada mil nascidos vivos, 4,9 casos foram identificados de recém nascidos com vírus HIV. Porém, mesmo com a realização de campanhas de prevenção e terapias, não é possível alcançar esses grupos minoritários (DEPARTAMENTO DE DST/AIDS, 2015).

Gráfico 1 - Taxa de detecção de AIDS por Unidade da Federação



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, 2012.

4 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA- HIV

O HIV é um vírus pertencente à família *Retroviridae* e de gênero *Lentivirinae*. Seu tamanho é de 100nm de diâmetro com um capsídeo cônico. Possui duas moléculas de Ácido Ribonucleico (RNA) de fita simples no qual é comportado pelo capsídeo. Contém uma enzima chamada Transcriptase Reversa na qual transcreve o RNA em uma dupla fita de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), facilitando a sua integração no organismo do hospedeiro (TURNER & SUMMERS, 1999).

Existem dois tipos de genoma do HIV no qual são geneticamente e antigenicamente diferentes um do outro, são eles: HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é dividido em três grupos:

M (*major*), O (*outlier*) e N (nem M, nem O). O grupo M é o principal, sendo constituído de 11 subgrupos (A, B, C, D, E, F, G, H, I, J e K). Já o HIV-2 é constituinte de apenas 5 subtipos: A, B, C, D, E (CERQUEIRA et al., 2008).

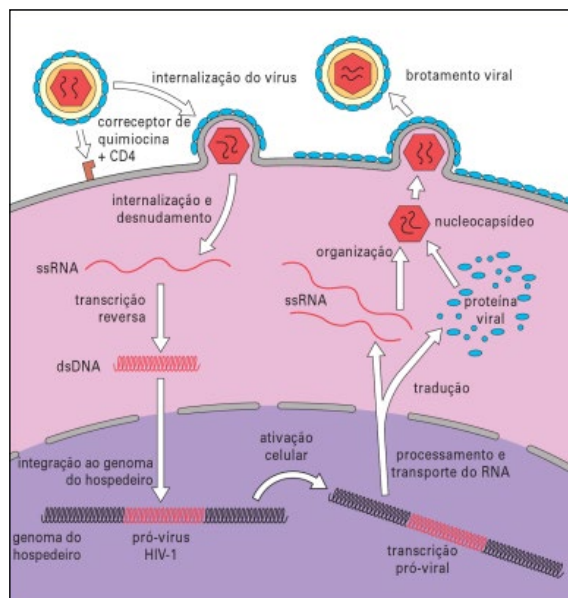
A estrutura do vírus é bastante complexa, na qual fornece as condições necessárias para que o vírus possa entrar, integrar e transcrever seu genoma no organismo do hospedeiro. Porém, é susceptível a agentes químicos e físicos. Possui um envelope glicoproteolipídico esférico e o core é cilíndrico (VÉRAS, 2010).

Sua estrutura é caracterizada por actina e ubiquitina, além de glicoproteínas de superfície como a gp120 e a gp41 que são encontradas em proteínas virais transmembranais. Dentro do envoltório capsidial é encontrada a matriz que possui duas mil cópias do antígeno matricial (p17). Já o capsídeo, que ocupa o centro da partícula, é constituído por duas mil moléculas de antígeno do capsídeo (p24). Também conta com proteínas do nucleocapsídeo (p7), que estabiliza as fitas de RNA; e em seu interior encontra-se ainda integrase, enzimas protease e transcriptase reversa (VÉRAS, 2010).

O vírus HIV pode infectar qualquer célula do sistema imunológico como os monócitos, macrófagos e as células de Langerhans, porém o vírus tem maior capacidade de adaptação ao linfócito T CD4+ (FERREIRA et al., 2010).

O ciclo de replicação do vírus HIV ocorre através de eventos complexos, que podem ser observados de forma sucinta na Figura 2. No qual, primeiramente, as proteínas do envelope vão expor os co-receptores de quimiocinas, onde vão se ligar à célula hospedeira CD4, desencadeando a fusão da membrana celular e viral. Ao entrar, ocorre o desnudamento liberando o RNA viral no citoplasma. O código genético do HIV vai se juntar ao DNA do hospedeiro, através da conversão do RNA original em DNA de cadeia dupla caracterizando a transcrição reversa. Ao adentrar o núcleo, a cadeia dupla viral integra-se ao DNA do hospedeiro. Com isso, faz com que o RNA mensageiro viral saia do núcleo em direção ao citoplasma para produzir novas proteínas virais. Essas proteínas virais serão maturadas e, posteriormente, vão sair da célula e atingir a corrente sanguínea (ROCHE, 2003).

Figura 2 - Ciclo de vida do HIV



Fonte: MALE et al., 2014

5 BIOTECNOLOGIA NO COMBATE E CONTROLE DA AIDS

Desde a década de 90, os estudos pioneiros realizados no Brasil pelo Instituto Oswaldo Cruz contaram com a técnica de PCR (reação em cadeia da polimerase), técnica essa muito comum na biologia molecular que proporcionou aos pesquisadores o entendimento do ciclo de replicação viral, e assim foi possível desenvolver os testes sorológicos específicos para a AIDS (INSTITUTO OSWALDO CRUZ, 2011).

Atualmente, os estudos realizados para a obtenção de alternativas terapêuticas, principalmente em plantas transgênicas, utilizam o sequenciamento do genoma do produto que contém a substância capaz de inativar o vírus HIV, e a partir desse sequenciamento é possível identificar o gene e introduzir nessa biofábrica, na qual pode ser plantas como a soja, arroz, tabaco, entre outras que vão receber a denominação de OGM (Organismo Geneticamente Modificado). Após esse processo, esses OGM's serão cultivados em estufas e, posteriormente, passarão pelo processo de purificação no qual o produto resultante irá interagir com resinas específicas possibilitando a produção do biofármaco esperado (CIB, 2015).

Para a transformação genética, utiliza-se a técnica de biobalística para modificar o genoma da planta a fim de produzir o produto desejado. Esse método conta com microprojéteis de ouro ou tungstênio que serão lançados a uma velocidade de 1.500km/h nas células e tecidos da planta, com o gene inserido nesses microprojéteis a fim de modificar o DNA da planta e produzir a substância desejada. Já para a extração

desses elementos das sementes da planta, é necessário realizar a cromatografia de imunoafinidade (O'KEEFE et al., 2015).

Segundo Bartolini e Ribela (2005), a cromatografia de imunoafinidade é capaz de reconhecer os epítomos antigênicos por anticorpos. Esse método é mais efetivo quando comparado com outras técnicas cromatográficas, pois neste caso é possível isolar uma substância em amostras mais complexas.

6 PRINCIPAIS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS

6.1 CIANOVIRINA

Na década de 90 pesquisadores isolaram uma enzima chamada de Cianovirina de uma cianobactéria encontrada em água doce ou salgada, chamada cientificamente de *Nostoc ellipsosporum*, e por serem bactérias azuis são chamadas de algas azuis. Essa substância foi descoberta pelo Instituto Nacional de Câncer (NCI) e pelo NIH - Instituto Nacional de Saúde, ambos institutos dos Estados Unidos (OLIVEIRA, 2009).

O NCI juntamente com o NIH identificou o potencial desta enzima no combate de doenças virais, cuja patente está sob sua guarda. Porém, apesar da descoberta, os cientistas ainda tinham dificuldades econômicas para produzir essa enzima em grande escala. Durante este período, tomaram conhecimento das técnicas de inserção genes em soja, desenvolvidos por um grupo brasileiro, cujo líder era o professor Elíbio Rech da Embrapa (FAPESP, 2013).

Os pesquisadores norte-americanos forneceram a sequência genética do gene da Cianovirina e o grupo de brasileiros fizeram a inserção do genoma da soja, resultando em uma parceria entre NCI, NIH e a Embrapa. Hoje já existem plantas de soja transgênicas que estão produzindo sementes com a enzima Cianovirina (FAPESP, 2013).

Os testes pré-clínicos realizados pelos pesquisadores do NIH e Universidade de Londres, na Inglaterra mostraram que essa enzima é capaz de se aderir a cápsula do vírus HIV e impedir a invasão às células, assim como o estudo realizado por Barry O'Keefe e colaboradores (2003), no qual a Cianovirina também interagia contra o vírus da Influenza A e B. Esta, também se liga a molécula de açúcar presente na estrutura da gp120, não sendo assim, reconhecido pelo sistema imune, inibindo a interação do vírus com as moléculas CD4+, presentes nas superfícies de alguns linfócitos, e com receptores que permitem a entrada do vírus na célula humana (FAPESP, 2013).

Segundo o pesquisador Rech, o grande desafio atualmente é melhorar o processo de extração da Cianovirina das sementes da soja, pois os resultados apontaram a presença de apenas 10 gramas da proteína por quilo de sementes frescas. Sabe-se que

não é possível tirar 100% de enzima do grão da leguminosa, pois é normal que ocorram perdas no processo de purificação. Até o momento é possível a extração de 20% ou 2g do produto e a meta é atingir 50% de extração (EMBRAPA, 2013).

Após dez anos de estudos, os pesquisadores conseguiram produzir as sementes da soja, estando elas já prontas para que alguma empresa farmacêutica demonstre interesse em fabricar o gel preservativo, no qual poderá ser aplicado pela mulher na vagina antes do relacionamento sexual. Ao utilizar a soja geneticamente modificada como uma biofábrica para produzir a matéria-prima deste gel, poderá proteger uma mulher por 90 anos, caso essa soja seja plantada em estufa de tamanho menor que um campo de beisebol (EMBRAPA, 2015; HINES, 2015).

6.2 AVELÓZ

A planta Avelóz (*Euphorbia tirucalli* L.) da família Euphorbiácea, é originária da África, sendo levada para diversos países de clima tropical. No Brasil, podemos encontrá-la na região Norte e Nordeste na qual é muito bem adaptada (FRANCO, 2010).

A planta possui princípios ativos como hidrocarbonetos terpênicos, aldeídos e óleos essenciais na qual popularmente é conhecida pelas propriedades medicinais contra atividade antirreumática, antineoplásicas, e sendo eficaz até em tratamento contra verrugas. Também apresenta outras propriedades terapêuticas como antiasmática, antibacteriana, antivirótica, antibiótica, antiespasmódica, fungicida e expectorante (GARCIA et al., 2009; FRANCO, 2010).

A partir da avelóz foi produzida uma bebida, a chamada “garrafada”, muito consumida pela população na região Nordeste pelo fato de conter essas propriedades medicinais, sendo comercializada pela empresa Amazônia Medicamentos a qual investiu na área, contratando profissionais especializados para um aprofundamento nas pesquisas com foco no combate a neoplasias. Porém, nas análises realizadas, foi observado que uma substância produzida pela planta reagia contra o vírus HIV (KYOLAB, 2012).

Com o apoio do geneticista da UFRJ Amilcar Tanuri, as pesquisas realizadas demonstraram um efeito da substância Ingenol e seus derivados, que foram capazes de reativar o vírus HIV latentes nas células CD4+ fazendo com que, libere o vírus para a circulação sanguínea e assim o antirretroviral administrado pelo paciente, consiga inativar este vírion (JOSÉ et al., 2014).

Posteriormente, com as pesquisas avançando, outras substâncias da planta foram testadas, porém continham alta toxicidade. Como substância de baixa toxicidade apresentada foi a AM12. A proposta dos pesquisadores é fazer com que a AM12 ative a célula latente o suficiente para poder destruí-la (KYOLAB, 2010).

Os testes iniciais foram realizados na França em Bourdeaux, em peixes (*zebrafish*) no ano de 2010/11, para verificar a toxicidade da substância em questão. Como o previsto, o princípio ativo comprovou uma baixa toxicidade, podendo assim dar sequência aos testes, posteriormente feitos em macacos. O investimento está estimado em US\$100 milhões de dólares, com apoio do Instituto John Hopkins do Estados Unidos e outros colaboradores da Europa (KYOLAB, 2012).

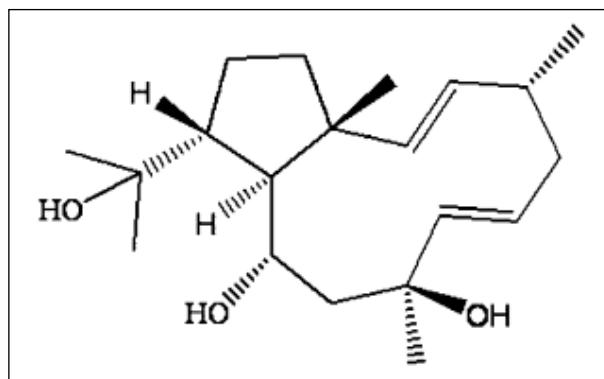
Os estudos seguiram, e na quinta fase de testes foram realizados os testes *in vivo* em macacos *Rhesus*, autorizados pelo Ministério da Saúde. Até essa fase, a Amazônia Medicamentos já desembolsou cerca de US\$15 milhões na pesquisa. De acordo com Pianowski, os testes foram bem sucedidos nos primeiros 30 dias, pois a substância conseguiu expor o vírus na corrente sanguínea, aumentando assim a concentração viral no organismo. Ao final dos testes em macacos, estes seguirão para os testes em humanos, estes serão realizados no Estados Unidos e na Europa de acordo com a legislação vigente do país, podendo estar sendo comercializado até 2017 (ABREU et al., 2014).

6.3 ALGA PARDA

A pesquisa se deu início ainda nos anos 90, no qual despertou o interesse da pesquisadora Valéria Laneuville Teixeira, da Universidade Federal Fluminense, que descobriu que algas marinhas, encontradas no Atol das Rocas, produzem substâncias de grande importância para o tratamento e prevenção da AIDS. Com isso, poderia ser fabricado um gel preventivo para o vírus HIV (PEREIRA et al., 2005).

O composto isolado da alga parda marinha *Dictyota pfaffii* da família dos Diterpenos, é o Dolabellanedietriol (FIGURA 3) que possui capacidade de inativar a Transcriptase reversa (TR) e também a replicação do HIV-1 nas células primárias (CIRNE-SANTOS et al., 2008).

Figura 3 - Estrutura química do Dolabelladienetriol



Fonte: C.C. Cirne-Santos et al., 2008.

Assim, quando o produto entra em contato com as células infectadas, combate a multiplicação do vírus impedindo a infecção de novas células. A partir deste estudo, é possível criar um gel vaginal que pode ser utilizado junto com o preservativo para garantir maior segurança e impedir a contaminação (UFF, 2008).

O projeto também conta com pesquisadores da Fiocruz e da Fundação Ataulpho de Paiva, que fazem com que esse projeto siga adiante com a produção do gel vaginal. Em 2012, as pesquisas seguiam em fase de teste em humanos, depois de ter passado por seguidos testes em animais (UFF, 2008).

6.4 ARROZ TRANSGÊNICO

A Embrapa (2015) continua com suas pesquisas para combater o vírus HIV. Desta vez, os pesquisadores brasileiros Elíbio Rech e André Murad juntamente com um grupo de pesquisadores internacionais, produziram um arroz geneticamente modificado que é capaz de produzir anticorpos contra o vírus da AIDS.

O procedimento foi realizado através da biobalística. A partir disso, a planta transgênica expressa o produto de interesse (EMBRAPA, 2015). Neste caso, o produto de interesse expressado no endosperma foi o anticorpo neutralizante 2G12. Com ele, é possível deixar o vírus mais vulnerável para que o sistema imunológico possa combatê-lo. (ESALQ/USP, 2015). Além disso, o anticorpo também é capaz de grudar os açúcares na superfície fazendo com que neutralize o HIV (DOORES et al., 2010).

Essa neutralização só é possível porque o anticorpo 2G12 possui uma estrutura tridimensional e permite a sua ligação aos açúcares da superfície, o que normalmente não é detectado pelo sistema imunológico. Ou seja, o anticorpo 2G12 possui alta afinidade por um conjunto de oligossacarídeos ricos em manose na gp120, o que faz se ligar ao vírus HIV (MENENDEZ et al., 2008).

Também foram feitos testes de imunolocalização, no qual consiste localizar uma molécula exclusiva na célula por meio de uma reação específica de antígeno-anticorpo. Por meio desta técnica, foi possível concluir no experimento que os anticorpos se acumulam nos vacúolos utilizados para armazenar proteínas nas plantas, um indicativo que os anticorpos são produzidos no retículo endoplasmático, já que é lá o local de armazenamento de proteínas e lipídeos (VAMVAKA et al., 2015).

Com essa produção de anticorpos em plantas transgênicas, pôde-se reduzir os custos em até 96%. Isso porque, as plantas transgênicas, como cereais, permitem a produção em grande quantidade do anticorpo 2G12 em ambientes como estufas e ambientes em confinamento (CIB, 2015). Estas estufas não precisam estar necessariamente preparadas para receber plantas geneticamente modificadas, assim reduz em até 5% do processo de fermentação quando feito em plantas como tabaco, milho e arroz, por ser produzida em grande escala (TUSE et al., 2014). Normalmente, esses anticorpos são produzidos através de células de mamíferos e, então, essas células são cultivadas e

o anticorpo é obtido em tanques de fermentação. Esse processo encarece a produção desfavorecendo as regiões mais pobres, fazendo com que estas regiões não tenham acesso a esta alternativa terapêutica (VAMVAKA et al., 2015).

7 CONCLUSÃO

Apesar do controle da AIDS com os antirretrovirais, muitos países ainda buscam a cura da doença pesquisando novas formas de inativar o vírus HIV. E o Brasil não fica atrás nas pesquisas. Mesmo recebendo pouco investimento nacional, empresas públicas e privadas contam com o auxílio da sociedade científica de outros países em busca de novas alternativas terapêuticas.

Os mais recentes métodos terapêuticos contam com a biotecnologia moderna e com equipamentos de ponta, possibilitando novas propostas viáveis e financeiramente acessíveis, que possuem um efeito desejável contra a doença. Mesmo em fases de testes, essas pesquisas vêm apresentando resultados positivos que futuramente poderão ser inseridas no tratamento dos pacientes, e assim, possam ter uma variabilidade terapêutica que não se restringe apenas ao coquetel.

Diante do estudo desenvolvido, foi concluído que as alternativas terapêuticas produzidas a partir de organismos geneticamente modificados representam uma realidade tanto de tratamento, quanto na prevenção da infecção causada pelo vírus HIV. Futuramente, o uso dessas alternativas terapêuticas representaria a possibilidade de criação de novos métodos terapêuticos, contribuindo para a melhoria de vida dos portadores da AIDS. Esses estudos retratam uma nova visão de tratamento com o uso da biotecnologia contra o vírus HIV, já que este apresenta uma alta taxa mutacional frente ao tratamento convencional, e ainda de acordo com o estudo realizado não apresenta efeitos colaterais ao paciente, caracterizando alta relevância na utilização dessas alternativas terapêuticas como é o caso da soja transgênica, alga parda, a planta Avelóz e o arroz transgênico.

Além de precisar de profissionais capacitados na manipulação destes procedimentos, como se observou na presente pesquisa, ainda se faz necessário contar com o suporte científico estrangeiro. Além das técnicas em si serem bastante distintas, cada uma utiliza procedimentos diferentes que se encaixam à necessidade do pesquisador e do projeto a ser realizado. Porém, como dito anteriormente, as técnicas são relativamente mais caras que outras técnicas convencionais, o que acaba dificultando a continuação ou o término do projeto, principalmente no caso do arroz transgênico.

Entretanto, se for possível realizar a produção em grande escala do produto final desses projetos, será possível a redução dos custos, viabilizando posteriormente a produção e, conseqüentemente, alcançar um maior número de portadores do vírus HIV que possam ter acesso a esses tratamentos alternativos.

REFERÊNCIAS

ABREU, Celina et al. **Dual Role of Novel Ingenol Derivatives from *Euphorbia tirucalli* in HIV Replication: Inhibition of De Novo Infection and Activation of Viral LTR.**

Disponível em: < <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097257>>. Acesso em: 07 Out. 2017.

ALIANÇA BRASILEIRA DA INDÚSTRIA INOVADORA EM SAÚDE- ABIIS.

Planta “avelóz” pode ser vetor para cura da AIDS e do câncer. Disponível em: < <http://www.abiis.org.br/index.php/noticias/130-planta-aveloz-pode-ser-vetor-para-a-cura-da-aids-e-do-cancer>>. Acesso em: 13 Mar. 2015.

AVERT. **Worldwide HIV & AIDS Statistics.** Disponível em: < <http://www.avert.org/worldwide-hiv-aids-statistics.htm>>. Acesso em: 22 Abr. 2015.

BARTOLINI, Paolo; RIBELA, Maria Teresa de Carvalho Pinto. **Cromatografia de Imunoafinidade.** 2005, cap. 12, p.248. Disponível em: < <http://repositorio.ipen.br:8080/xmlui/handle/123456789/23059>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

CASA DO PRODUTOR RURAL- ESALQ/USP. **Arroz transgênico pode ser usado para produção de anticorpo contra a AIDS.** Disponível em: < http://www.esalq.usp.br/cprural/informacoes.php?inf_id=148>. Acesso em: 14 Jun. 2015.

CERQUEIRA, Daniela Marreco, et al. **“Prevalência de subtipos do HIV-1 no Distrito Federal-*doi*: 10.5102/ucs.v1i1.501.”** *Universitas: Ciências da Saúde* 1.1 (2008): 141-148.

CIRNE-SANTOS, Claudio Cesar et al. **The dolabellane diterpene Dolabelladienetriol is a typical noncompetitive inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase enzyme – Figura 3.** *Antiviral Research.* 2008. p. 65. Disponível em: < http://www.researchgate.net/publication/5954746_The_dolabellane_diterpene_Dolabelladienetriol_is_a_typical_noncompetitive_inhibitor_of_HIV-1_reverse_transcriptase_enzyme>. Acesso em: 21 Maio 2015.

CONSELHO DE INFORMAÇÕES SOBRE BIOTECNOLOGIA - CIB. **Nova Soja Transgênica Sintetiza Droga anti-HIV.** Disponível em: < <http://cib.org.br/em-dia-com-ciencia/soja-transgenica-sintetiza-droga-anti-hiv/>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

DE CLERCQ, E. **Antiretroviral Drugs.** *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10:507–15. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20471318>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS- DST-AIDS. **Boletim epidemiológico da AIDS-2013.** Disponível em: < <http://www.aids.gov.br/pagina/boletim-epidemiologico>>. Acesso em: 10 Maio 2015.

DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS- DST-AIDS. **Boletim epidemiológico HIV/AIDS e Sífilis.** Disponível em: < <http://atencaobasica.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/201511/27150336-boletim-aids-coletiva-1.pdf>>. Acesso em: 03 Out. 2017.

DEPARTAMENTO DE DST, AIDS E HEPATITES VIRAIS- DST-AIDS. **História da AIDS.** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pagina/historia-da-aids>>. Acesso em: 23 Mar. 2015.

DINIZ, Mariana de Oliveira; FERREIRA, Luis Carlos de Souza. **Biotechnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas**. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-401420100003000003&script=sci_arttext>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

DOORES, Katie J. et al. "Antibody 2G12 Recognizes Di-Mannose Equivalently in Domain- and Nondomain-Exchanged Forms but Only Binds the HIV-1 Glycan Shield If Domain Exchanged." **Journal of Virology** 84.20 (2010): 10690–10699. PMC.

EMBRAPA. **Cientistas desenvolvem sementes de arroz transgênico com anticorpo anti-HIV**. Disponível em: < <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2658676/cientistas-desenvolvem-sementes-de-arroz-transgenico-com-anticorpo-anti-hiv>>. Acesso em: 15 Jun. 2015.

EMBRAPA. **Soja é usada como biofábrica de proteína contra a AIDS**. Disponível em: < <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2502191/soja-e-usada-como-biofabrica-de-proteina-contr-a-aids>>. Acesso em: 17 Dez. 2015.

FAPESP. **Nova estratégia da vacina brasileira anti-HIV será testada em macacos**. Disponível em: < http://agencia.fapesp.br/nova_estrategia_da_vacina_brasileira_antihiv_sera_testada_em_macacos/21417/>. Acesso em: 15 Jun. 2016.

FAPESP. **Remédio na Planta**. Disponível em: < <http://revistapesquisa.fapesp.br/2013/04/12/remedio-na-planta/>>. Acesso em: 01 Maio 2017.

FATORUSSO et al. **Specific targeting highly conserved residues in the HIV-1 reverse transcriptase primer grip region. Design, synthesis, and biological evaluation of novel, potent, and broad spectrum NNRTIs with antiviral activity**. *J Med Chem*. 2005; 48:7153-65. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16279773>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

FERREIRA, Flora Eliane Willrich. **O futuro dos Laboratórios de Análises Clínicas no Brasil: Uma abordagem geral da situação dos pequenos laboratórios**. Disponível em: < <http://www.crfpe.org.br/siteoff.aspx?asperrorpath=/website2/downloads.aspx>>. Acesso em: 10 Fev 2015.

FERRO, Emer Suavinho. **Biotechnologia translacional: hemopressina e outros peptídeos intracelulares**. *Estud. av., São Paulo*, v. 24, n. 70, p. 109-121, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-401420100003000008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 Jan. 2016.

FRANCO, Lelington Lobo. **Plantas medicinais: Avelóz**. Disponível em: < http://ci-67.ciagri.usp.br/pm/ver_1pl.asp?f_cod=181>. Acesso em: 12 Mar. 2015.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ. **O vírus da AIDS, 20 anos depois**. Disponível em: < <http://www.ioc.fiocruz.br/aids20anos/aidsmat1.html>>. Acesso em: 02 Jan 2015.

GARCIA, S.; HARDUIM, F. HOMSANI, F. ZACHARIAS, C. R.; KUSTER, R; HOLANDINO, C. Avaliação de soluções dinamizadas de *Euphorbia tirucalli* Lineu (aveloz) na escala LM: Parâmetros físico-químicos. **Brazilian Homeopathic Journal**. Águas de Lindóia-SP, v. 11, n.1, p 31-32, 2009.

GRANICH, Reuben et al. **Highly active antiretroviral treatment for the prevention of HIV transmission.** *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(4):298-304. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2822750/>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

HINES, Pamela J. **HIV antivirals from engineered soybeans.** Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/content/347/6223/733.1.full?sid=4afcf8e5-9392-40a3-8fe0-4c63edcc2fe5>>. Vol. 347 no. 6223 p. 733. *Science* Fev. 2015. Acesso em: 17 Dez. 2015.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. **A evolução do estudo da AIDS, por um de seus descobridores.** Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1174&sid=32>>. Acesso em: 15 Ago. 2016.

JANSSEN, P.A et al. **In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyanoethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile (R278474, rilpivirine).** *J Med Chem*. 2005; 48:1901-9. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771434>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

JORNAL CORREIO POPULAR. **Remédio Brasileiro contra a AIDS zera carga de HIV.** Disponível em: <http://correio.rac.com.br/_conteudo/2014/11/capa/campinas_e_rmc/225303-remedio-brasileiro-contra-a-aids-zera-carga-de-hiv.html>. Acesso em: 16 Fev. 2017.

JOSÉ, Diego Pandeló et al. **Reactivation of Latent HIV-1 by new semi-synthetic ingenol esters.** Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682214002566>>. Acesso em: 03 Out. 2017.

KYOLAB. **Brasileiros avançam nos testes com planta Brasileira para combate a Câncer e HIV.** Disponível em: <http://www.kyolab.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=89:brasileiros-avancam-nos-testes-com-planta-brasileira-para-combate-a-cancer-e-hiv&catid=37:noticias&Itemid=189>. Acesso em: 15 Mar. 2016.

MALE, David et al. **Imunologia- Ciclo de vida do HIV- Figura 2.** ED. Elsevier. 8ª ed. Rio de Janeiro, Brasil. 2014. Pag. 282.

MELO, Cristiane da Silva; JUNIOR, Armando da Silva Cunha; FIALHO, Silvia Ligório. **Formas farmacêuticas poliméricas para a administração de peptídeos e proteínas terapêuticos.** Disponível em: <http://servbib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/2224/1320>. Acesso em: 12 Jan. 2016.

MENENDEZ, Alfredo, et al. "A peptide inhibitor of HIV-1 neutralizing antibody 2G12 is not a structural mimic of the natural carbohydrate epitope on gp120." *The FASEB Journal* 22.5 (2008): 1380-1392.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Direitos humanos e HIV/AIDS: Avanços e perspectivas para o enfrentamento da epidemia no Brasil.** Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/DIREITOS_HUMANOS.pdf>. Acesso em: 21 Ago. 2016.

O'KEEFE, Barry et al. **Engineering soya bean seeds as a scalable platform to produce cyanovirin-N, a non-ARV microbicide against HIV.** *Plant Biotechnology Journal*. v.13, p 884-892, 2015. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pbi.12309/pdf>>. Acesso em: 15 Jan. 2016.

O'KEEFE, Barry et al. **Potent Anti-Influenza Activity of Cyanovirin-N and Interactions with Viral Hemagglutinin**. Disponível em: < <http://aac.asm.org/content/47/8/2518.short>>. Acesso em: 07 Out. 2017.

OLIVEIRA, Marcos de. **Medicamento anti-HIV é obtido de soja transgênica**. Disponível em:<<http://revistapesquisa.fapesp.br/2013/04/12/remedio-na-planta>>. Acesso em: 10 Fev 2015.

PEREIRA, Helena de Souza et al. **Effects of diterpenes isolated from the Brazilian marine alga Dictyota menstrualis on HIV-1 reverse transcriptase**. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16320202>>. Acesso em: 03 Out. 2017.

PLANET SEED. **Do século XX em diante: drogas para tratar doenças**. Disponível em:<www.planetseed.com/pt-br/relatedarticle/do-seculo-xx-em-diante-drogas-para-tratar-doencas+&ccd=1&hl=en&ct=clnk&gl=br>. Acesso em:12 Jan. 2016.

REIS, Carla; et al. **Biocologia para saúde humana: tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica**. Disponível em: < http://www.funcex.org.br/material/redemercosul_bibliografia/biblioteca/ESTUDOS_BRASIL/BRA_150.pdf>. Acesso em: 10 Jan. 2016.

REVISTA CIÊNCIA HOJE. **Gel para prevenção da AIDS**. Disponível em:< http://www.cienciahoje.org.br/noticia/v/ler/id/874/n/gel_para_prevencao_da_aids>. Acesso em: 26 Jun. 2016.

ROCHE. **O vírus da SIDA**. Disponível em:<<http://www.roche.pt/sida/virus/ciclovida.cfm>>. Acesso em: 15 Set. 2016.

TORRES-FREIRE, Carlos; GOLGHER, Denise; CALLIL, Victor. **Biocologia em saúde humana no Brasil: produção científica e pesquisa e desenvolvimento**. Disponível em:< http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-33002014000100005>. Acesso em: 24 Jun. 2016.

TURNER, B.G.; SUMMERS, M.F. Structural biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, 285(1):1-32, 1999.

ULHOA,C.J.; SILVA, R. do N. **Biocologia farmacêutica e seus desafios**. Disponível em: <http://www.proec.ufg.br/revista_ufg/agosto2007/textos/biotechnologiaFarmaceutica.pdf>. Acesso em: 10 Jan. 2016.

UNAIDS. **Global AIDS Update 2016**. Disponível em: <http://unaids.org.br/wp-content/uploads/2016/07/global-AIDS-update-2016_en.pdf>. Acesso em: 20 Ago. 2016.

UNAIDS. **HIV and AIDS estimates (2015)**. Disponível em: <<http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil/>>. Acesso em: 20 Ago. 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE- UFF. **Pesquisadora da UFF descobre substância na alga marinha que pode prevenir a Aids**. Disponível em:< <http://www.noticias.uff.br/noticias/2008/01/pesquisa-prevencao-hiv.php>>. Acesso em: 22 Maio 2015.

UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE – UFF. **Produtos Naturais Marinhos**. Disponível em:< http://www.uff.br/posorganica/download/seminarios/valeriateixeira_2007.pdf>. Acesso em: 07 Out. 2017.

VAMVAKA E., TWYMAN R.M., MURAD A.M., MELNIK S., TEH A.Y.-H., ARCALIS E., ALTMANN F., Stoger E., RECH E., MA J.K.C., CHRISTOU P. *and* CAPELL T. (2015) Rice endosperm produces an underglycosylated and potent form of the HIV-neutralizing monoclonal antibody 2G12. **Plant Biotechnol. J.**, *doi: 10.1111/pbi.12360*.

VÉRAS, Nazle Mendonça Collaço. **História Evolutiva do HIV-1 no Brasil**. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/7430>>. Acesso em: 01 Maio 2017.

WHO-HIV DEPARTMENT. **Core Epidemiological slides HIV/AIDS estimates**. Disponível em: <http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/01_Epi_slides_2014July.pdf>. Acesso em: 24 Mar. 2015.

WHO – World Health Organization. UNAIDS. **Global Summary of the HIV/AIDS Epidemic. WHO Report, 2009**. Disponível em: <http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf>. Acesso em: 15 Jan. 2016.