

 <https://doi.org/10.56344/2675-4827.v4n3a2023.12>

Uso da tecnologia do DNA recombinante na produção de insulina em pacientes com diabetes mellitus: uma revisão integrativa

Use of recombinant DNA technology in insulin production in patients with diabetes mellitus: an integrative review

Bruno Teixeira Marcos Moraes¹, Isabella Monteneri Benassi Melo¹, Bianca Vieira de Sousa¹, Natália Nahas Rosifini¹, Kárem Beatriz Medeiros¹, Larissa Cocicov Gytoku²

INTRODUÇÃO

A insulina humana é um hormônio peptídico e proteico, produzido pelas células pancreáticas situadas nas Ilhotas de Langerhans, cuja função é diminuir a glicemia (níveis de glicose no sangue). A secreção ou ação ineficiente da insulina pode levar a uma condição chamada Diabetes Mellitus (DM). O DM é definido como uma desordem metabólica de gênese múltipla, devido a insuficiência absoluta ou relativa de insulina em desempenhar plenamente seus objetivos. É produzida pelo pâncreas e é responsável por manter o metabolismo da glicose. Dessa forma, sua ineficiência bloqueia a metabolização da glicose resultando na hiperglicemia (MARTINS, 2017; COLE; FLOREZ, 2020). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), as complicações geradas pela hiperglicemia podem levar a modificações no organismo, como poliúria, retinopatia diabética, sede excessiva, dificuldade de cicatrização e infarto agudo do miocárdio (COLE; FLOREZ, 2020). Desse modo, o DM e suas complicações são a principal causa de óbitos prematura na maioria dos países,

¹ Acadêmicos do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: e-mail. brunoteixeira02@hotmail.com, isabellamonteneri19@outlook.com, bianca_vs_rv@hotmail.com, natalianahas@hotmail.com, karem.beatriz.m@gmail.com

² Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, São Paulo. Contato: larissa.cocicov@baraodemaua.br

na qual cerca de 4 milhões de indivíduos com a faixa etária entre 20 e 79 anos foram a óbito em 2015, o que correspondente a uma morte a cada 8 segundos (Federação Internacional de Diabetes, 2015) . A doença cardiovascular é considerada a principal casuística de morte por DM, representando a metade de todos os óbitos por essa desordem na maioria dos países. O DM é responsável por 10,7% de todas as causas de mortes em todo o globo, ultrapassando a somatória das mortalidades provocadas por patologias infecciosas (Federação Internacional de Diabetes, 2015). O sofrimento provocado pelas inúmeras aplicações de injeções diárias de insulina em indivíduos diabéticos tem estimulado a busca por métodos alternativos com o intuito de proporcionar melhorias na qualidade de vida. Uma das alternativas para produzir insulina exógena para consumo humano é a engenharia genética, que constitui numa série de procedimento que possibilita a manipulação dos genomas de organismos vivos, alterando assim as capacidades de cada espécie (PAIVA *et al.*, 2021). Em relação a insulina, é utilizado a tecnologia do DNA recombinante, na qual produz a insulina artificial ou recombinante, sendo a *Escherichia coli*, um bacilo gram-negativo integrante da microbiota normal, sendo considerada a bactéria mais utilizada para essa finalidade (PAIVA *et al.*, 2021).

OBJETIVO

Descrever o uso do DNA recombinante na produção de insulina em pacientes com DM.

MÉTODOS/DEVOLVIMENTO

Trata-se de uma revisão integrativa de cunho descritivo e exploratório, em que o levantamento bibliográfico foi efetuado em maio de 2023 mediante as bases de dados: Embase via *Cochrane Library*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *National Library of Medicine* (PubMed) e na *Science Direct*. Para a elaboração da questão norteadora utilizou-se o acrônimo PICo (População/Paciente, Interesse e Contexto), definida como: “Como é utilizado o DNA recombinante na produção de insulina em pacientes com DM?” Foram incluídos:

artigos primários disponíveis na íntegra, ensaios clínicos controlados e observacionais, nos idiomas português e inglês, publicados entre 2015 a 2023. Excluíram-se materiais da literatura cinzenta, duplicados e aqueles que não apresentavam correlação com o estudo. Para as buscas, os artigos foram obtidos com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH): “Diabetes Mellitus”, “*Diabetes Mellitus*”, Insulina, *Insulin*, “Terapia Gênica”, “*Genetic Therapy*” e “Engenharia Genética”, “*Genetic Engineering*”, ambos conectados pelo operador booleano *AND*. De início, foram identificados na Embase cinco produções científicas, na MEDLINE (647) e na *Science Direct* (9), totalizando 661 artigos científicos. Logo após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram dois estudos da Embase, na MEDLINE (32) e dois artigos na *Science Direct*, resultando em 36 produções científicas lidas na íntegra. Destas, foram selecionados 10 estudos.

RESULTADOS/ DISCUSSÃO

De acordo com a literatura evidencia-se que, em humanos a síntese de insulina começa com a tradução do RNAm da mesma que se combina com o retículo endoplasmático via ribossomos para desenvolver o pré-pró-hormônio da insulina, onde é clivado para formar a pró-insulina, sendo esta também clivada, no aparelho de Golgi, para formar a insulina encapsulada em grânulos secretores (COLE; FLOREZ, 2020; PAIVA *et al.*, 2021). A insulina humana ativa pode ser sintetizada pela bactéria *E. coli* modificada, na qual cada população produz uma cadeia, A ou B, que se misturam para gerar a insulina ativa. Isto posto, a manipulação do gene sintético da pró-insulina humana surge com a sequência de aminoácidos dessa proteína. Assim, para melhor expressar os genes dessa bactéria, estes codificam as proteínas humanas que foram organizadas a partir do código genético da *E. coli*. (FRANCISCO; JESUS; BORGES, 2020). O gene da pró-insulina é clonado em um vetor para sequenciamento de DNA e inserido em um plasmídeo (PAIVA *et al.*, 2021). A célula deve ser colocada em um âmbito que proporcione a expressão do rDNA para que mais insulina seja produzida. Assim, com a ajuda da tecnologia de DNA recombinante, podem ser obtidos organismos com novas propriedades, o que oferece uma

alternativa moderna ao aperfeiçoamento genético de categorias biotecnologicamente valiosas (COLE; FLOREZ, 2020; FRANCISCO; JESUS; BORGES, 2020). Em comparação com os métodos tradicionais que utilizam o pâncreas de mamíferos, de preferência carne suína ou bovina, como matéria-prima, este novo método pode produzir insulina artificial em um curto período de tempo (por volta de 30 dias) e de forma mais segura (PAIVA *et al.*, 2021).

CONCLUSÕES

O DNA recombinante foi um grande avanço na área médica e farmacêutica, sendo que a insulina produzida com essa tecnologia tem, portanto, a vantagem sobre a insulina de origem animal, de eliminar quase completamente o risco de rejeição hormonal em humanos, além de diminuir os custos da produção em um período extenso. Dessa forma, a insulina artificial pode ser produzida em tempo reduzido e em maior proporção, propiciando benefícios e melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Insulina; Terapia gênica; Engenharia genética.

Conflitos de interesse: Os autores não têm conflitos de interesses a divulgar.

REFERÊNCIAS

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genética do diabetes mellitus e complicações do diabetes. **Nature reviews nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020.

Federação Internacional de Diabetes. **IDF Diabetes Atlas**, 7. ed. Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes; 2015.

MARTINS, M. A. **Manual do Residente de Clínica Médica**. 2. ed. [S. l.]: Manole, 2017.

PAIVA, B. C.; PIN, R. F.; POLONINI, A. P. P.; TEODORO, K. F., RODRIGUES, R. C. Produção de insulina artificial para tratamento de diabetes mellitus utilizando e. Colli. **Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640**, v. 17, n. 2, p. 1944-1959, 2021.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 – 2020. Princípios básicos: avaliação, diagnóstico e metas de tratamento do diabetes mellitus. São Paulo: 2019.