



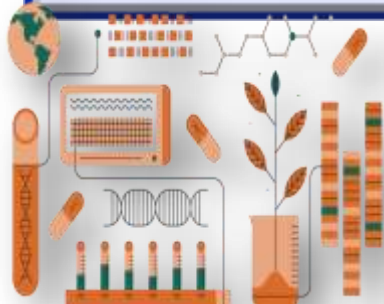
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova



Facultatea de Farmacie
Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică

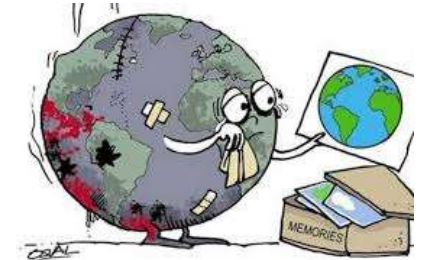


**Generația nouă de medicamente
bazată pe
BIOTEHNOLOGII MODERNE
IN VITRO și RECOMBINĂRI
GENETICE**



Calalb Tatiana – dr.hab.în **șt. biol.**, prof. univ.,
Șef catedră de farmacognozie și botanică farmaceutică

Actualitatea temei



Calitatea mediului ambiant



Securitatea și calitatea alimentului



Calitatea sănătății (Mortalitatea în creștere)



Explozia demografică

Numărul bolnavilor cu diverse patologii este în ascensiune și întinerire (maladiile s-au extins la vârsta copiilor și adolescenților)

Asigurarea fiecărei persoane cu servicii medicale de calitate;



Asigurarea necesarului de medicamente – pacienții cu dependență la preparate medicamentoase;

Elaborarea preparatelor medicamentoase pentru maladiile SIDA, cancer etc.;



Elaborarea remediilor pentru diagnosticul precoce al maladiilor;

Alimentul funcțional echilibrat (coraportul: hidrați de carbon, proteine, uleiuri grase și surse de fibre, vitamine, antioxidanți)

SĂNĂTATEA este o achizie de valoare (zestre) incontestabilă primită la naștere

!!!! De investit în calitatea vieții, fortificarea sănătății și nu în medicamente

HEALTHY LIFE WITHOUT DRUGS!



Conform OMS



ALIMENT FUNCȚIONAL-ECHILIBRAT

Constituenți de bază:

- ❖ Proteine (0,8-1,5 g/kg/corp)
- ❖ Carbohidrați (4 g per kg/corp)
- ❖ Grăsimi (acizi grași nesaturați) (1,5-2 g per kg/corp)

Constituenți adiționali:

- ❖ Vitamine
- ❖ Minerale, micro- și oligoelemente
- ❖ **Antioxidanți**
- ❖ **Fibre alimentare (25-35 g)**

Condiții Non-poluante, non-stresante

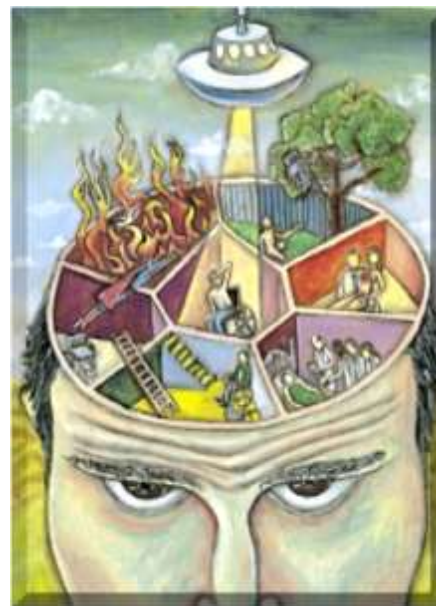
- ❖ Activitate fizică dozată (minim 30min)
- ❖ Hidratare (30 ml per Kg/corp)
- ❖ Odihnă (8 ore de somn)
- ❖ Dinamism



EXISTĂ RESURSE NATURALE DESTULE
pentru satisfacerea necesităților mereu
crescânde ale populației?!

SOLUȚII

STIINȚA – NOI CĂI, NOI SURSE...

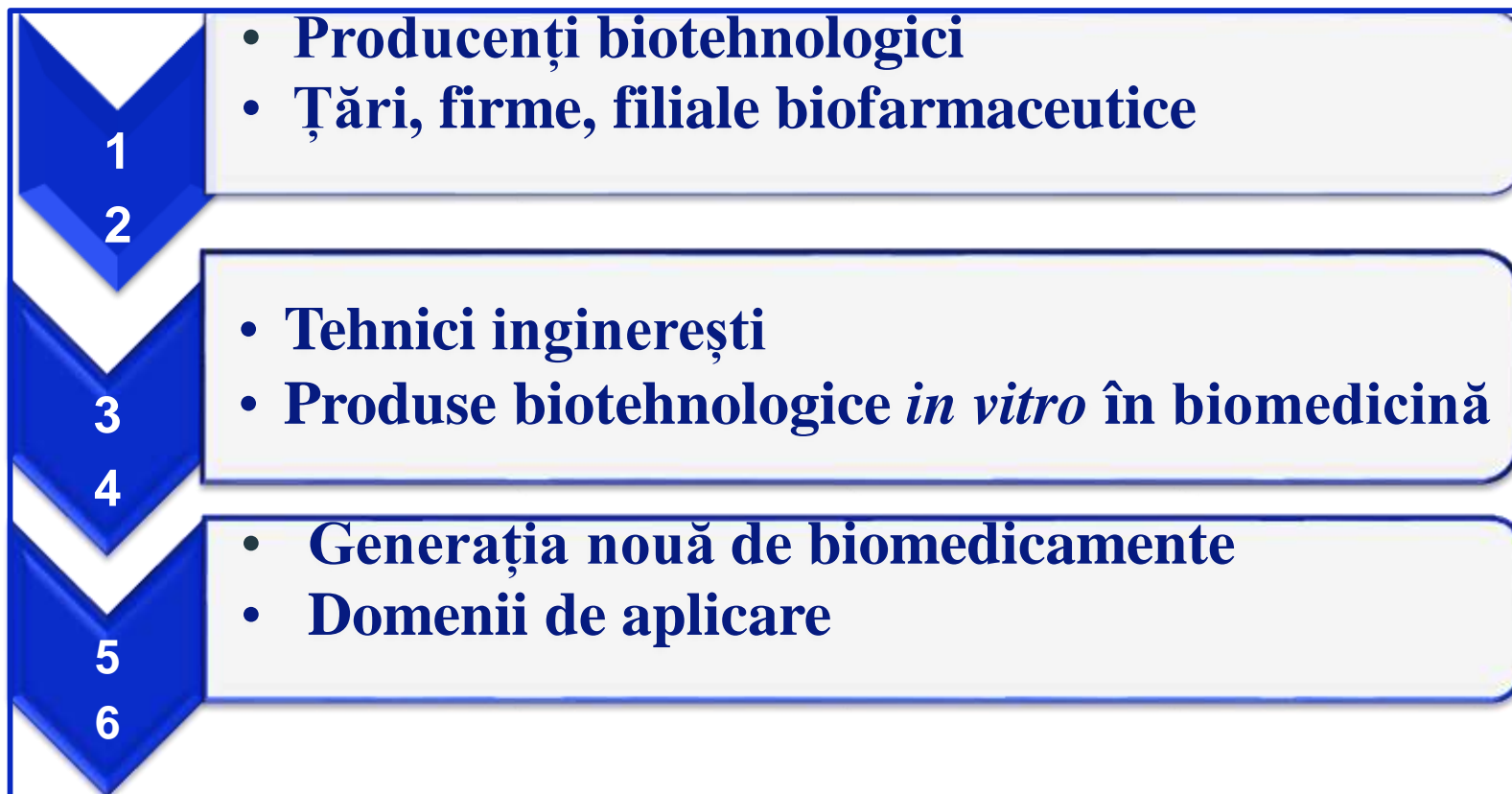


- 1. Tehnicile ingineresti în ameliorarea genomului;**
- 2. Culturile biotehnologice *in vitro***



Scopul: Evaluarea bazei de date, literaturii de specialitate privind produsele biotehnologice în domeniul farmaceutic și medical

Obiective:



Tehnicile ingineresti inovatiionale si biotehnologiile moderne *in vitro*



Utilizatorii biotehnicilor *in vitro* sunt într-o continuă ascensiune



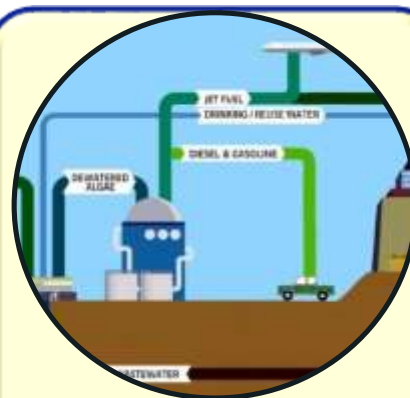
Sectorul agricoli produce:

legume, fructe,
Material saditor,
produse
animaliere



Sectorul ecologic (bioconsevarea)

1/4 a lumii
aplică
biotehnologii



Sectorul energetic

2/4 a lumii
aplică
biotehnologii



Sectorul biofarmaceutic biomedical

(cca 250 000
firme)

Companii biotehnologice active în domeniul farmaceutic (în lume, cca 5000)

■ Europa

■ America

■ Japonia, China, India

■ Australia

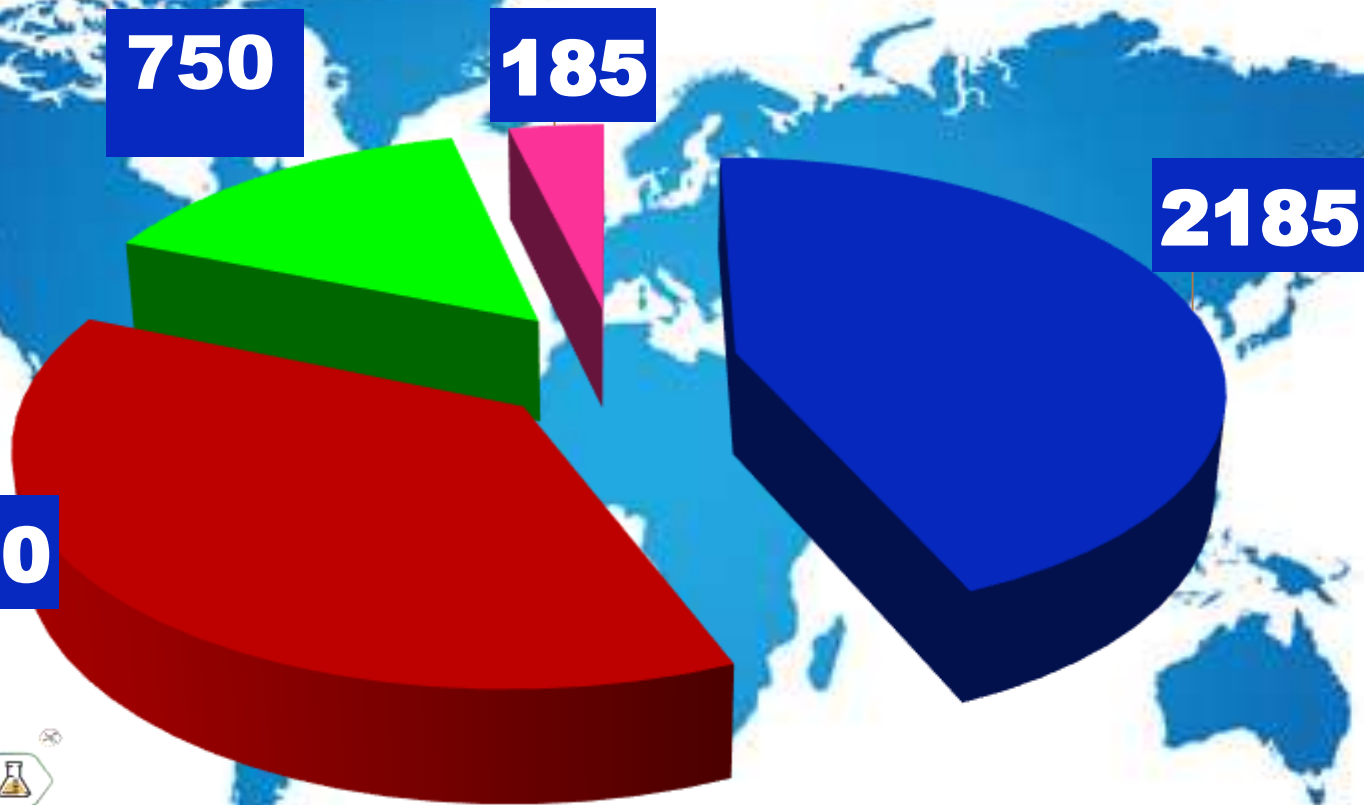


750

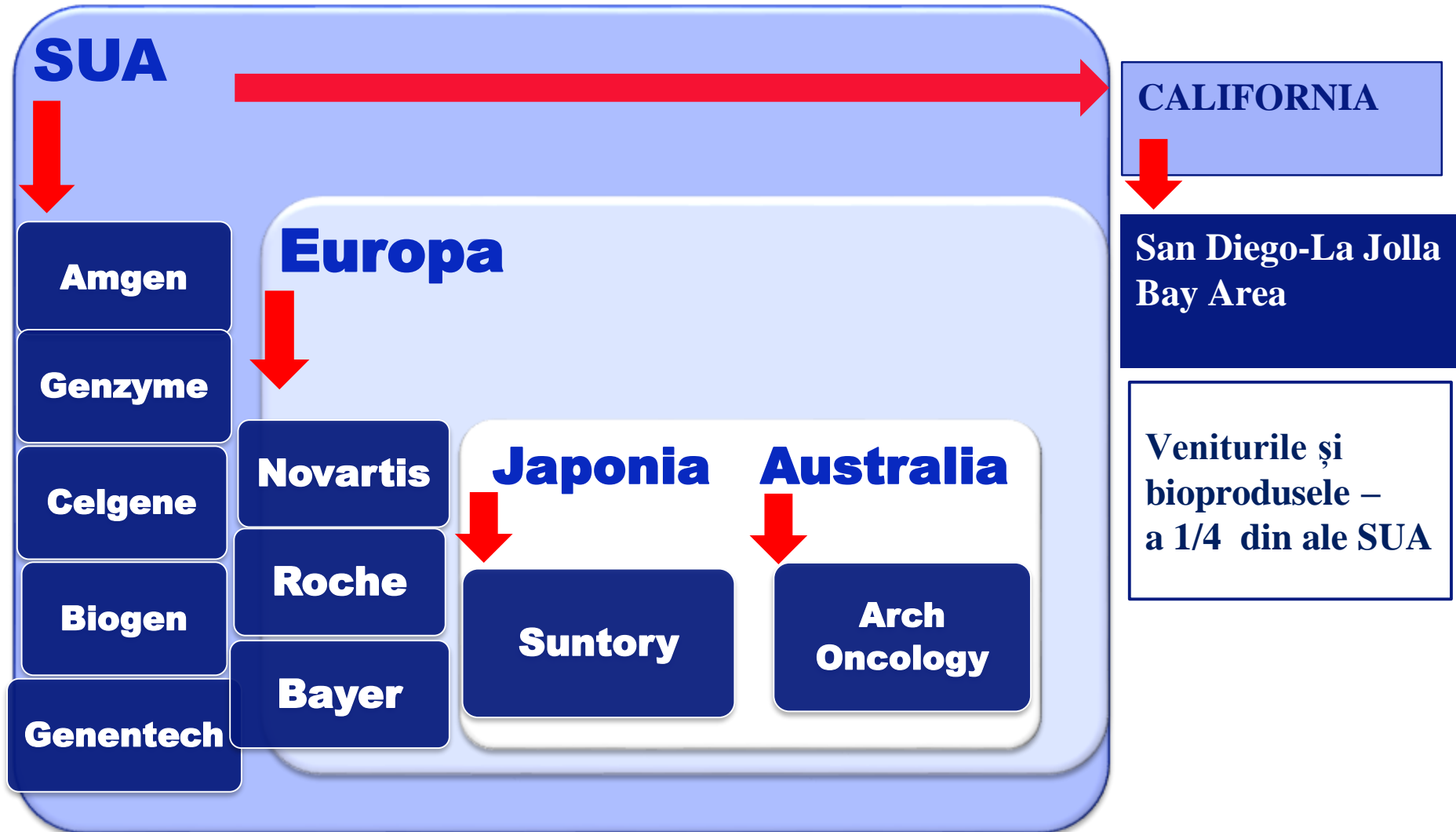
185

2185

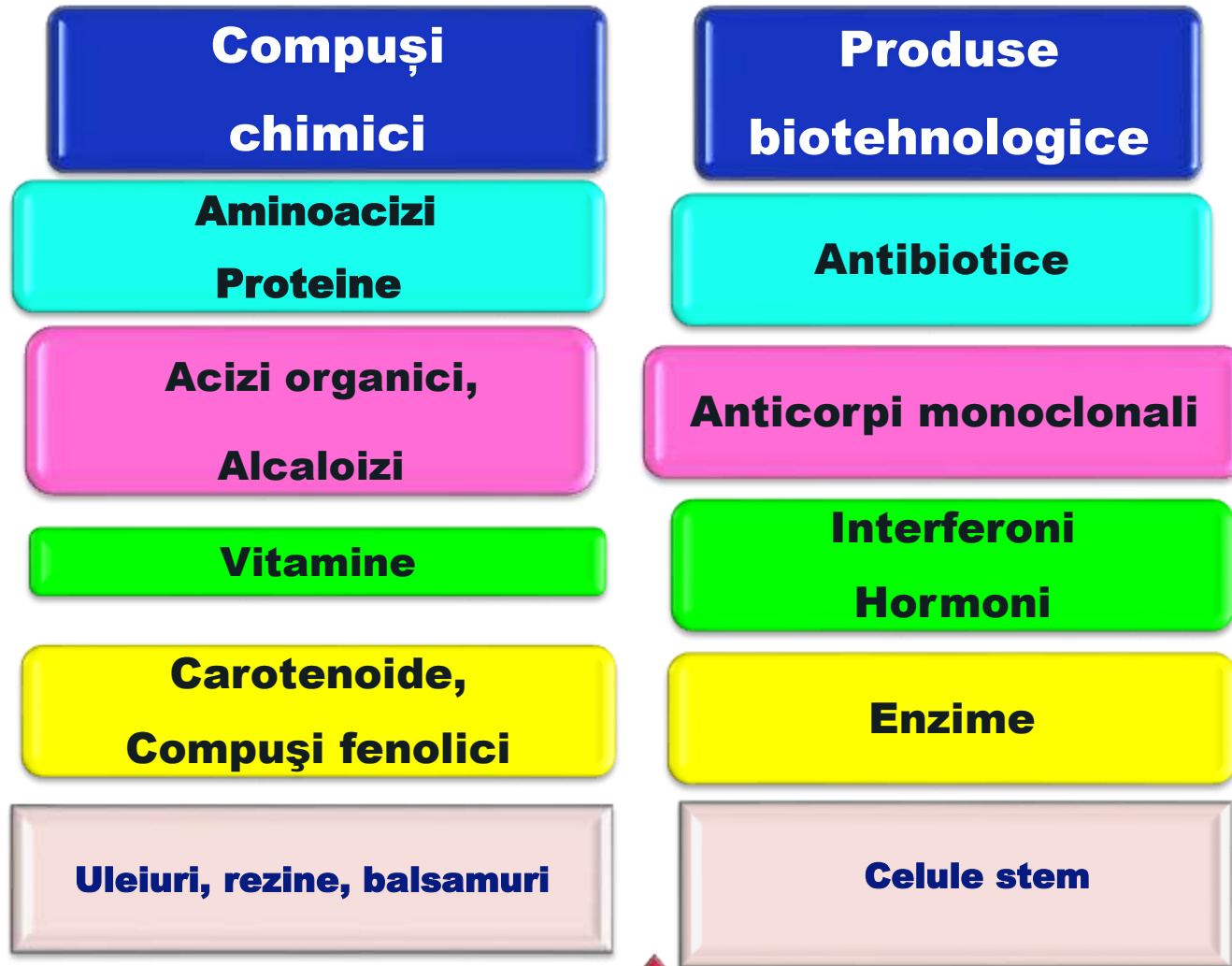
1880



Companii farmaceutice cu linii biotehnologice industriale



Bioindustria *in vitro* farmaceutică



Companii biofarmaceutice *in vitro*

EUROPA

Țara	Firma/ Filiala	Produsul biotehnologic	Domeniul de aplicare
1. Elveția	<i>Seronto</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hormoni, ➤ Enzime, ➤ Anticorpi 	Endocrinologie Imunologie Reproductologie (Soluționarea problemelor de infertilitate)
2. Spania	<i>Seronto</i>	➤ producător global al somatotropinei (hormonul de creștere)	Endocrinologie
3. Germania	<i>Oryzont Genomics</i>	biomedicamente	Pentru boala Parkinson și Alzheimer
	<i>Biotech GPS</i> – lider european cu 400 filiale	Diverse	Endocrinologie Imunologie Cardio-vasculare Oncologie
4. Franța	<i>Sang Stat</i> <i>Eurofins</i> <i>Eli Lily</i> <i>Drug Abuse Science</i>	Diverse	Medicină Cosmetică Alimentație
5. Marea Britanie	<i>Celltech</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diverse (40% din biofarmaceuticile din Europa) 	Medicină Cosmetică

ASIA

Țara	Firma/filiala	Produsul biotehologic	Domeniul de aplicare
Japonia	<i>Fujitsu's Biotechnology Division</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ cercetări ale genelor implicate în cancer, procese inflamatorii, hipertensiune 	Endocrinologie Imunologie Soluționarea problemelor de infertilitate
Kanto, Kinki/Kansai și Hokkaido	<i>Japan Bioindustry Association (JBA)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ biofarmaceutice pentru diagnostic (94), ➤ biofarmaceutice (proteine, gene, secvențe de AND (78)) ➤ bioinformatică (41) ➤ consumabile (38) 	Medical (diagnostic) Cosmetic Alimentar Tehnologiile Informaționale Energetic
Japonia (Lansat în anul 2000)	Proiectul Millenium lansat în Japonia (anul 2000)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Genetica orezului; ➤ Genetica umană și medicina regenerativă; ➤ Inițierea centrului de analiză a informației obținute în cercetarea biologică și elaborarea liniilor de producere industrială). 	Obiective: <ul style="list-style-type: none"> ➤ studiul genelor pentru tratarea cancerului, demenței, diabetului și hipertensiunii; ➤ producerea secvențelor de ADN și biopreparatelor prin microorganisme cu genomul ameliorat
Australia	Arch Oncology	Diverse biomedicale	Oncologie
	<i>Ernst&Young</i>	Diverse (67% din biofarmaceutice <i>in vitro</i> a regiunii Asia-Pacific).	Medicină, Cosmetică, Alimentație

Schema procesului biotehnologic

Producător

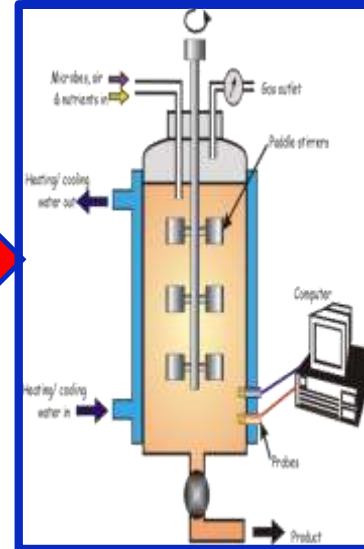
**Condițiile:
biologice
fizice,
chimie**

**PH, presiunea,
Temperatură,
Mediul de cultură,
Concentrația de
O₂**

**Sursa de
materie primă
în calitate de
nutrienți:**

**Amidon,
Tărâțe
Smaț,
Melasa,
Deșeurile
industrii lactate,
de panificație.**

**Creșterea în
bioreactoare
de capacitate
diferită.**



Standarizarea

Purificarea

Izolarea

Producenți biotehnologici *in vitro* (biofarmaceutice)

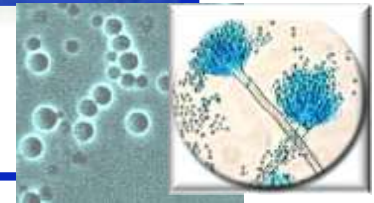
1. Bacterii (genomul ameliorat)



2. Microalge (genomul ameliorat)



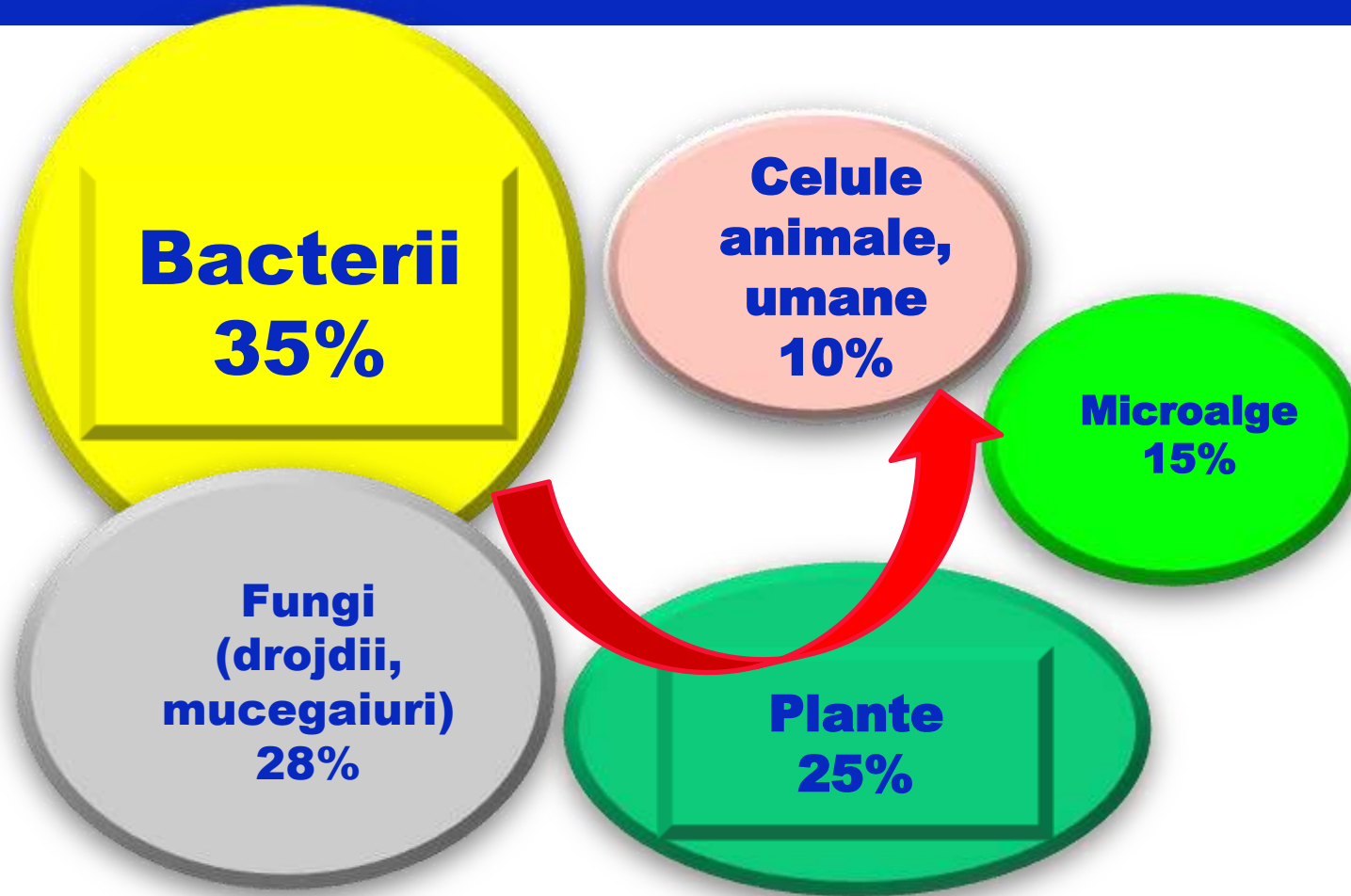
3. Ciuperci (drojdii, mucegaiuri cu genomul ameliorat)



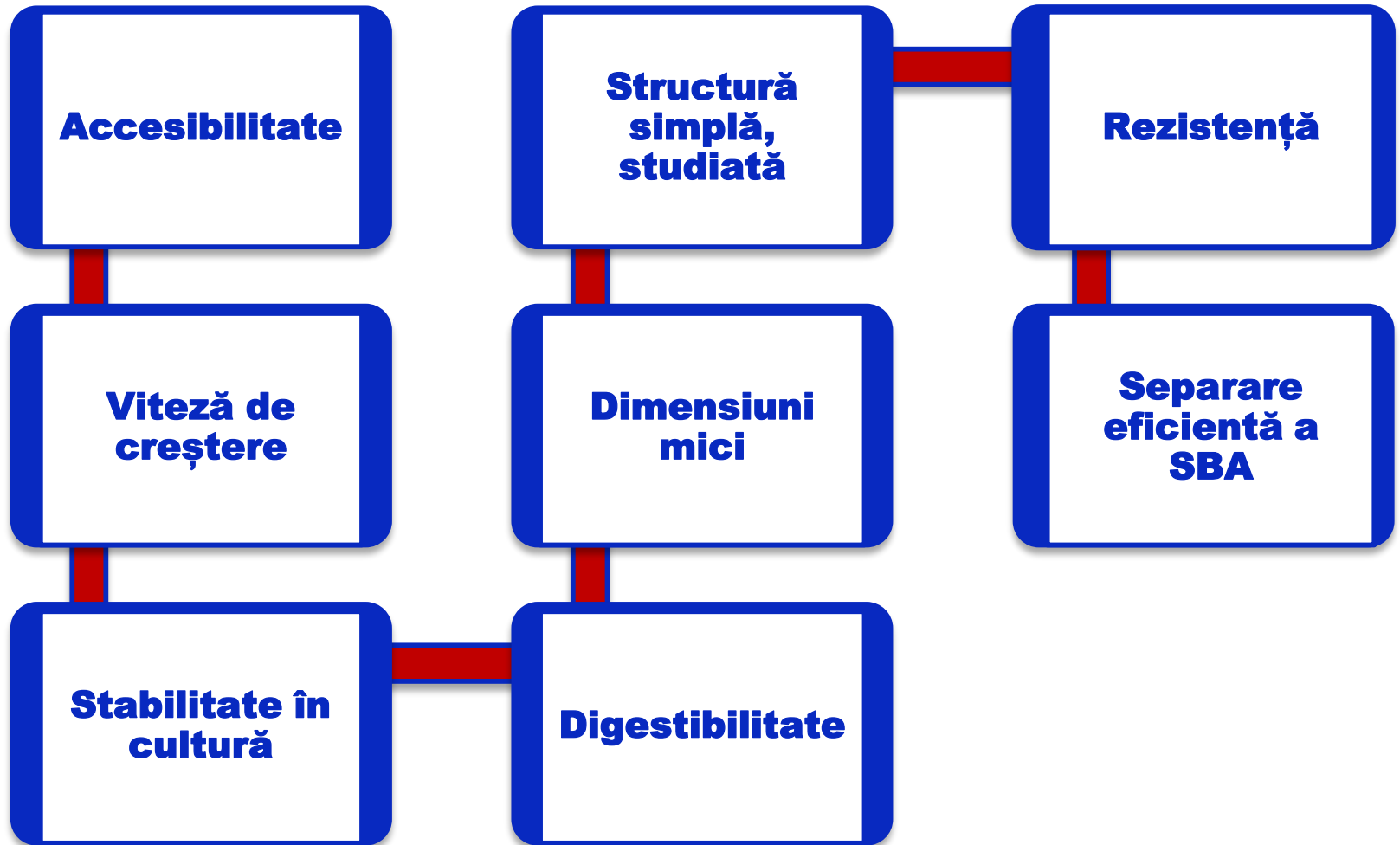
4. Plante (culturi *in vitro* celulare și tisulare)

5. Animale, inclusiv organismul uman (culturi *in vitro* celulare și tisulare)

Producenți biotehnologici *in vitro* în bioindustrii farmaceutice

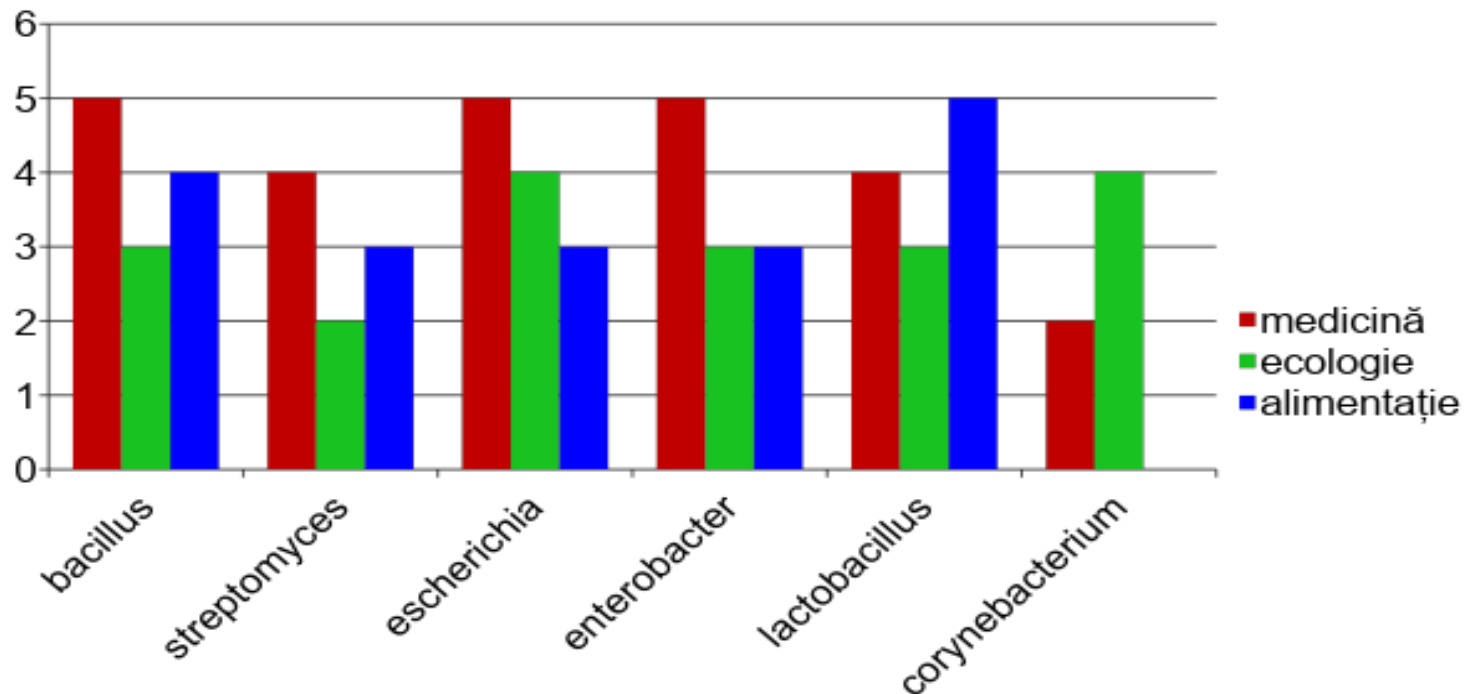


Avantajele bacteriilor – producenți biotehnologici *in vitro*



Bacteriile – producenți biotehnologici *in vitro*

Genurile solicitate cu calități productive înalte sunt: *Bacillus*, *Streptomyces* (antibiotice), *Escherichia*, *Enterobacter*, *Brevibacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Gluconobacter* (proteine, aminoacizi, enzime, interferoni), *Bacillus*, *Arthrobacter*, *Corynebacterium* (proces de solubilizare și decontaminare a solului), *Azobacter*, *Acetobacter* (în alimentație și agricultura ecologică).



Echerihia coli – model de producător biotehnologic

Singurul cromozom circular a fost aproape complet studiat și secvențiat
(4300 secvențe potențiale de codificare)

E. coli

55% proteine

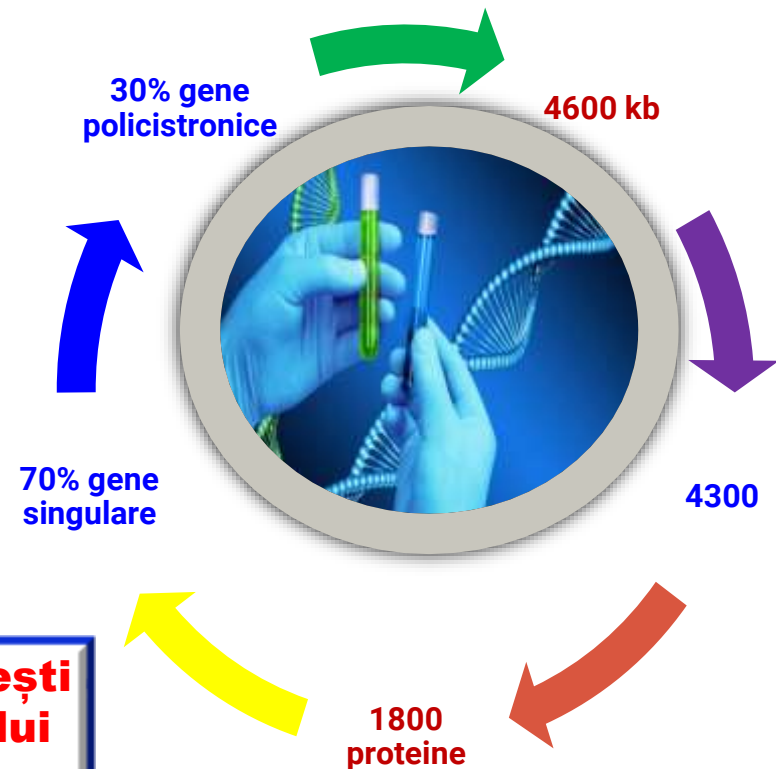
25% Acizi nucleici

9% lipide

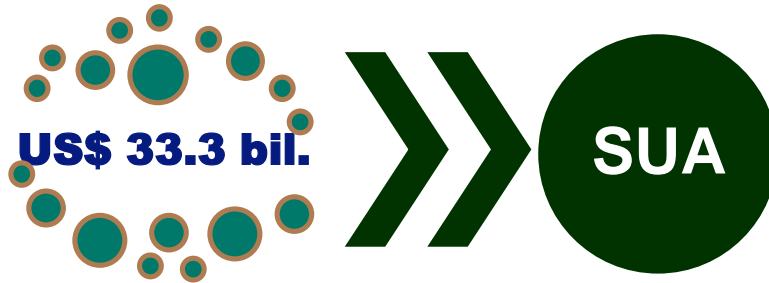
2.5 %
glicogen

3% alți metaboliți

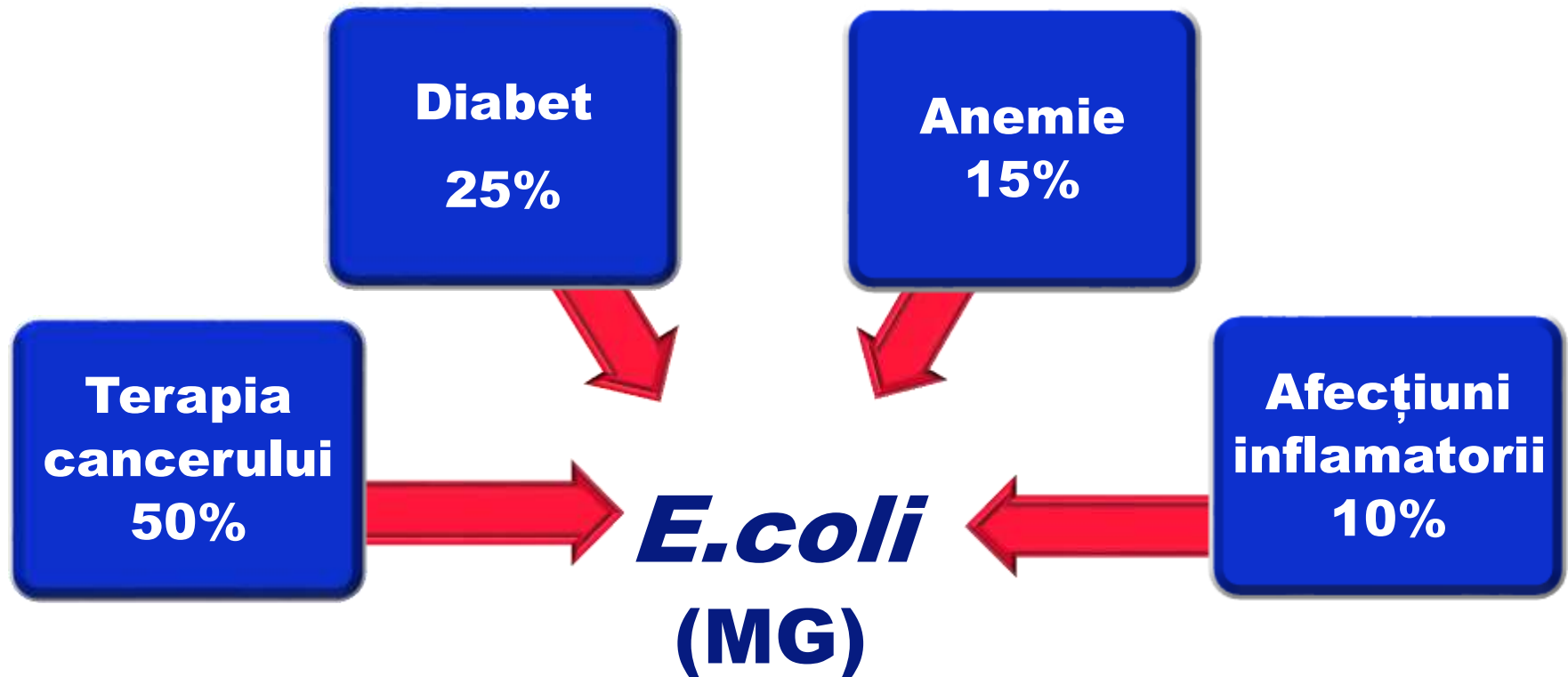
Sunt elaborate microtehnici ingineresti avansate pentru ameliorarea genomului sp. *E. coli*



Venituri vs Investiții în cercetare



Generația nouă de medicamente în baza sp. *E. coli* modificat genetic (MG)



E. coli MG – producător de Insulină Umană

I.

Conform OMS în lume sunt cca 485 mln. diabetici
108 mln (1980) – 422 mln (2017)

Diabetul zaharat tip 1 (insulino-dependent) - 5-10% din totalul cazurilor de diabet.

Diabetul zaharat tip 2 (diabet non-insulino-dependent) - cea mai frecventă formă de diabet.

Alte forme de diabet zaharat includ diabetul gestational și diabetul secundar.

II.

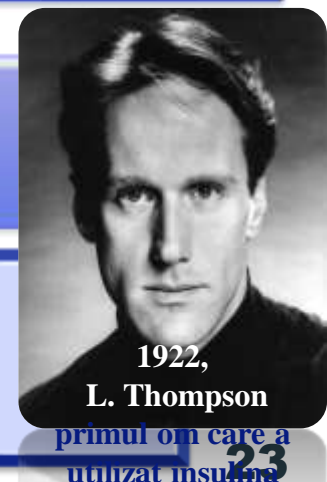
Diabetul de tip I, apare la orice vârstă, dar prevalează la copii și după 18 ani (diabetul juvenil) de la 4.7% (1980) la 9.5% în 2017

III.

În R. Moldova – 84 000 cazuri înregistrate

IV.

În Chișinău – 23 400 cazuri

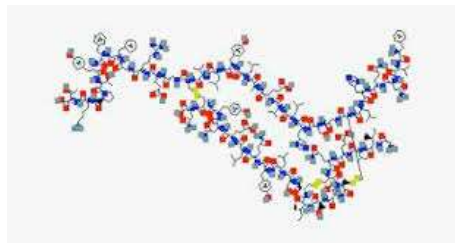


SCURT ISTORIC...

- **1970** – creată **1 molecula de ADN recombinant** – "Era Geniului Genetic".
- **1973** – dintr-o bacterie ***E.coli*** – inofensivă, modest-provocatoare de flatulență și diaree, prin înserarea unei gene de *Salmonella* (toxinfecții alimentare letale) s-a obținut **un organism viu letal-agresiv**.

1973 - I CONFERINȚA DE BIOETICĂ ASILOMAR (CALIFORNIA)

1976 – crearea unei tulpini de ***E. coli* MG** capabilă să **producă insulină**, care, până atunci era extrasă și purificată din pancreas de vițel (**Genentech**)



- **1977** - prin **inginerie genetica** o tulpină de ***E.coli* MG** va începe să producă **hormonul uman, somatostatina**, realizare cu **adevarat importantă pentru umanitate**.

Geniul genetic părăsește domeniul științei fundamentale, devenind prin noile biotehnologii create o știință industrială

Producătorii de insulină *in vitro* la nivel global

Lantus

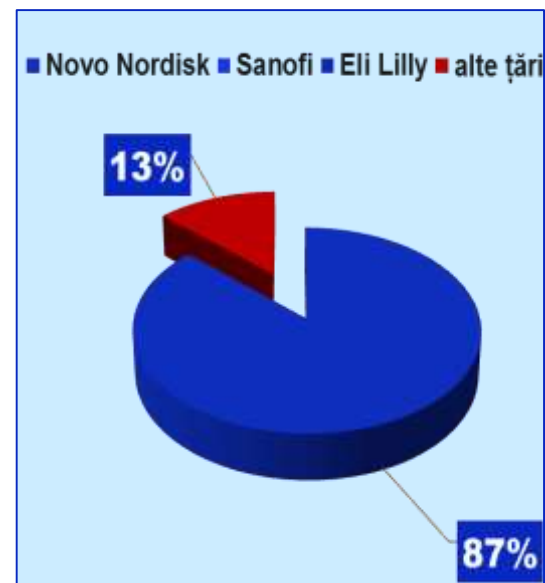
Novo Nordisk
(Danemarca)
Bioton
(Polonia)

Humulog

Sanofi
(Franța)
Wockhardt
(India)

Januvia

Eli Lilly
(SUA)
Julphar
(UAE)



Necesarul de insulină

Deși peste 90 din 132 de țări nu au tarife pentru insulină, medicamentul rămâne în continuare scump și inaccesibil.

În SUA (20 mln. diagnosticați ca diabetici, iar cheltuielile din insulină au crescut cu 89% între 2000 și 2010 (valabil și pentru adulții asigurați)).

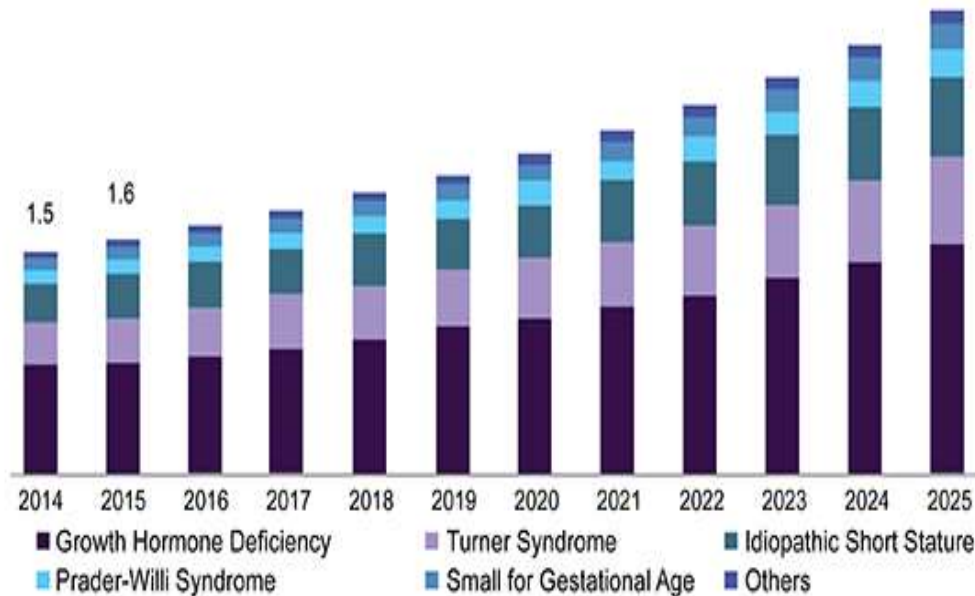
Potrivit lui **Beran Henry** (Geneva), responsabil de controlul global al insulinei, unele țări nu au acces la furnizori (înlocuiesc insulina genetică cu bioinsulina)

- 1.** Un nou studiu în revista *Lancet Diabetes and Endocrinology*, denotă că cca **80 de mln. diabetici** vor avea nevoie de insulină până în **2030 (2015 – 48 mln)** și cererea medicamentului va crește cu **20%**.
- 2.** Dar, cca **1/2** dintre cei care vor avea nevoie (posibil majoritatea din Asia și Africa) și **nu vor putea obține** acest lucru.
- 3.** Azi, una din 3 persoane cu diabet nu are acces la insulina de care au nevoie.

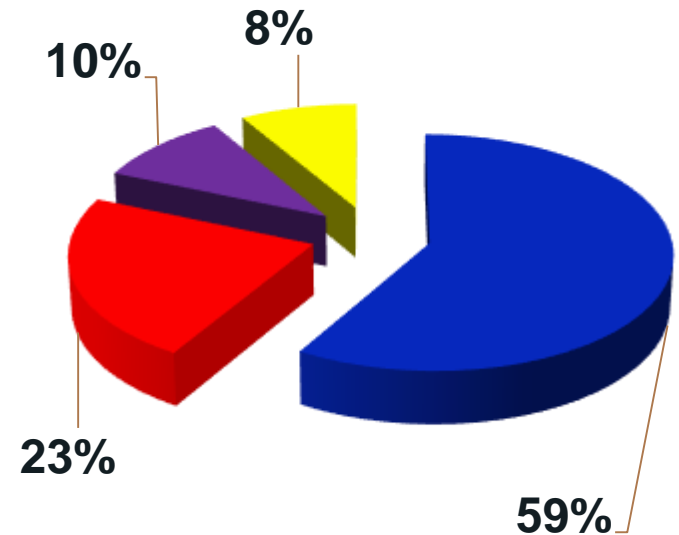
2. *E. coli* MG – producător de somatotropină

- ❑ Prima producție industrială a somatotropinei a fost în 1979 (**Genentech**).
- ❑ Gena pentru somatotropina pituitară umană a fost inserată în **plasmida PBr322** din *E. coli* prin tehnici de ADN recombinant.

U.S. human growth hormone market, by application, 2014-2025 (USD Billion)



America de Nord Europa
Asia Africa



DOMENIILE DE APLICARE A SOMATOTROPINEI

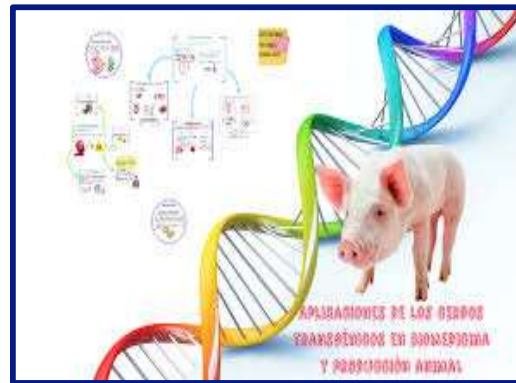


Tratarea nanismului, disbalanței hormonale, probleme ale îmbătrânirii, etc



!!! Creșterea masei musculare – culturismul

INDUSTRIA DE CREȘTERE A BOVINELOR, OVINELOR, PORCINELOR, AVICOLĂ



E. coli MG – producător de somatostatina

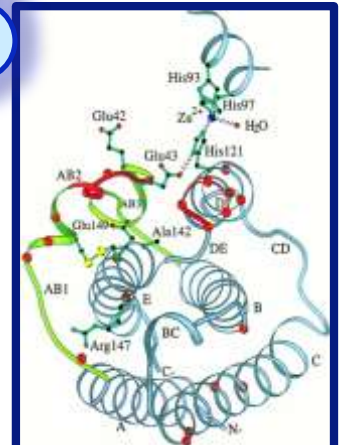
- ❑ **Somatostatina**, cunoscută și sub denumirea de **hormon de inhibare a hormonului de creștere (GHIH)** sau cu mai multe alte nume, este un hormon peptidic care reglează sistemul endocrin.
- ❑ Produce *Novartis Pharmaceutical*, Elveția



3. *E. coli* MG – producător de interferoni

Interferonul gama uman (IFN- γ) este o componentă imună ce protejează organismul împotriva agenților patogeni și a tumorilor.

Prima expresie a interferon-gamma recombinant în celulele *E.coli* a fost efectuată în **1982** și produs prin biotehnici *in vitro*.



Eficiența

Un litru suspensie *E. coli*
MG produce:

☐ **5mg** de **interferon**

Un litru de **sânge**
produce:

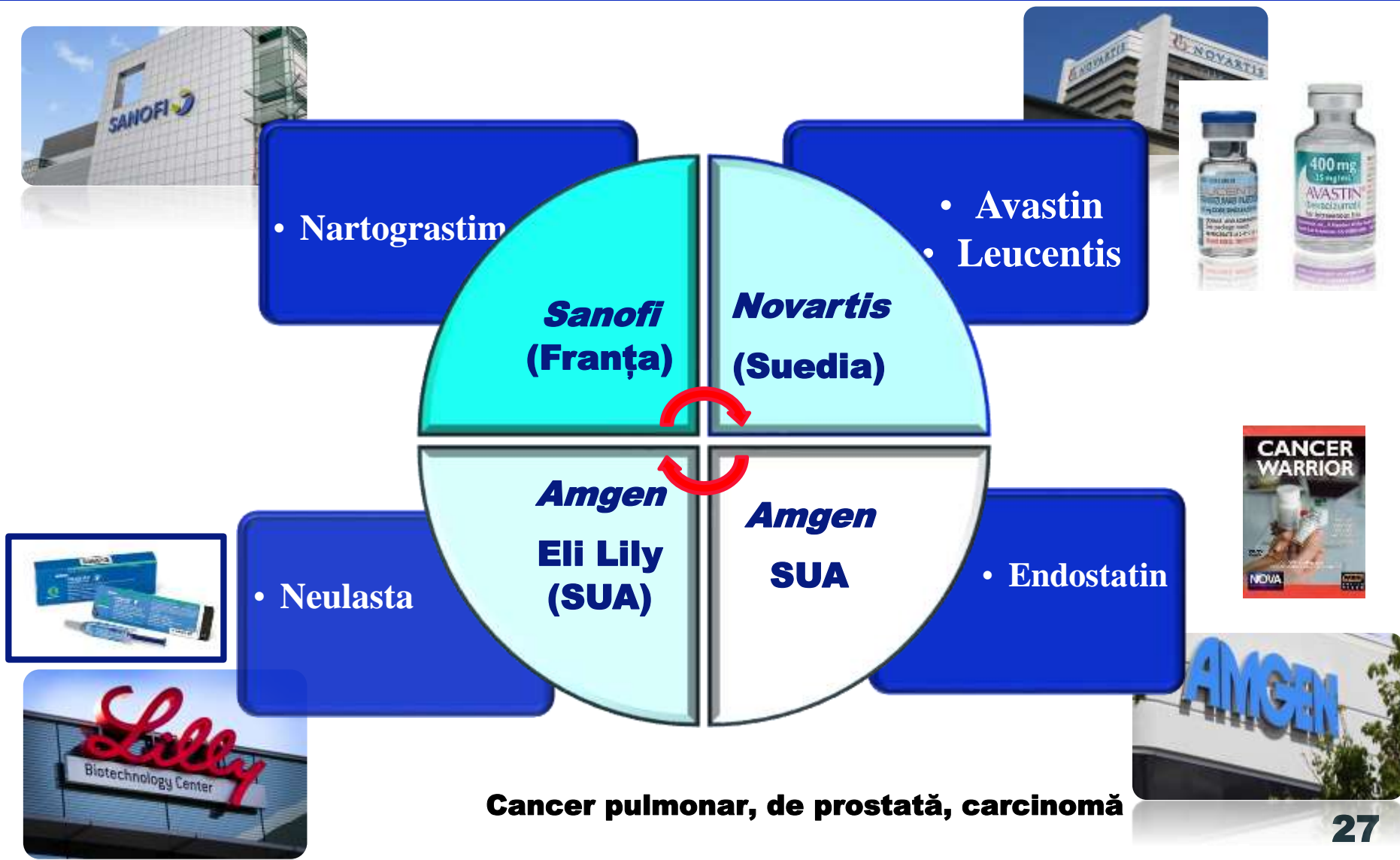
☐ **0.001 mg** de **interferon**

Costul:

de 200 de ori mai ieftin
decât cel produs prin
culturi de celule umane



4. *E. coli* MG – medicamente noi în terapia cancerului



5. *E. coli* MG – în terapia sângelui

- Eritropoietina este hormonul raspunzator de diferențierea și proliferarea globulelor roșii.
- În 1989 a fost introdus tratamentul cu eritropoietină umană recombinată în baza sp. *E. coli*. anemie cronică, anemie în mielodysplasie și în anemia provocată de chimioterapia cancerului.



Medicamente bazate pe recombinogenă și microtehnici *in vitro* în terapia sângelui

- **Romiplostim** (rINN, USAN) este o proteină recombinată – analoguș trombopoietinei – hormon stimulează producerea trombocitelor.
- *In tratamentul* – purpura trombocitopenică idiopatică cronică (imună)
- **FDA a aprobat Romiplostim ca tratament de lungă durată** pentru ITP cronică la adulții, care nu au răspuns la alte tratamente, cum ar fi corticosteroizii, imunoglobulina intravenoasă, imunoglobulina Rho (D) splenectomia.

**Amgen (California),
2002**



Biotehnologii vegetale *in vitro*

Producerea industrială a **SBI de origine vegetală (alge, plante) prin microtehnici biotehnologice *in vitro*, astăzi reprezintă adevărate **bioindustrii farmaceutice.****

Biotehnologii celulare și tisulare animale și umane *in vitro*

Celulele osoase, elementele sângelui, epiteliale, multiplicarea genelor, celulele-stem, fertilizarea *in vitro* etc.

- **Culturile *in vitro*** servesc surse noi de materie primă **netradițională** pentru obținerea produselor biotehnologice, care în viitorul apropiat vor constitui componentul de bază al industriei alimentare, farmaceutice și cosmetice.

- **Aceasta necesită programe de ameliorare a cunoștințelor și educarea biotehnologică a consumatorilor, care trebuie să fie un element activ, promovator, conștient în**

“Era geniului genetic și era biotehnologică”!

Asigurarea biosecurității și calitatea bioproduselor este determinată de **factorul uman.**





MULTUMESC !!!

**Progresul cercetarilor este foarte alert și
trebuie să conștientizăm că nu toate
inovațiile sunt benefice în viața noastră,
ceea ce necesită informare corectă,
adecvată și multă prudență, iar noi, în
calitate de consumatori trebuie să ne
implicăm în luarea deciziilor naționale
legale!!!**

Concluzii

Biotehnologiile moderne in vitro au înregistrat progrese de importanță majoră în ultimele 2-3 decenii în domeniile farmaceutic, medical, agroalimentar și ecologic



Bacteriile sunt producenți biotehnologici in vitro actuali și de perspectivă în obținerea produselor farmaceutice cu noi efecte terapeutice.

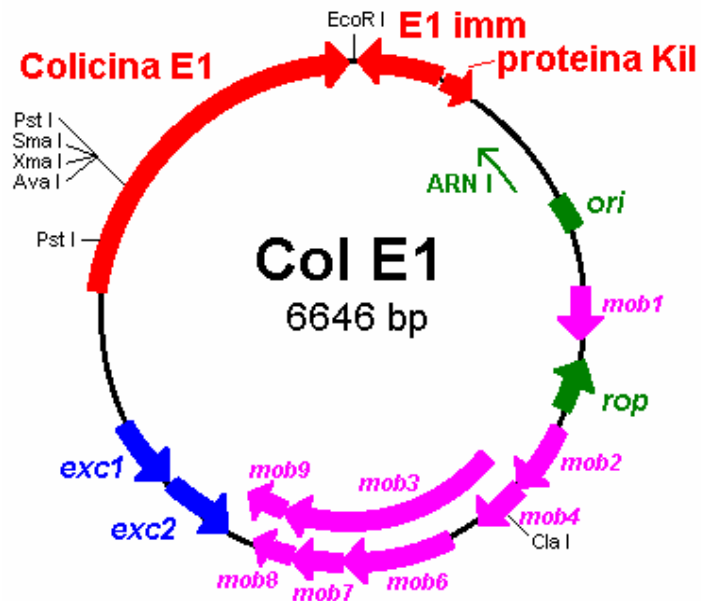


Generația nouă de medicamente utilizate în terapia cancerului, anemiei, afecțiunilor inflamatorii, precum și în nanism, bazate pe genomul modificat al bacteriilor.



Printre cele 5442 de produse farmaceutice din Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor din R. Moldova (01.03.19), se regăsesc 35 de produse pe bază de bacterii, care constituie doar 10% din totalul de produse înregistrate, toate fiind importate.

VECTOR: PLASMIDE

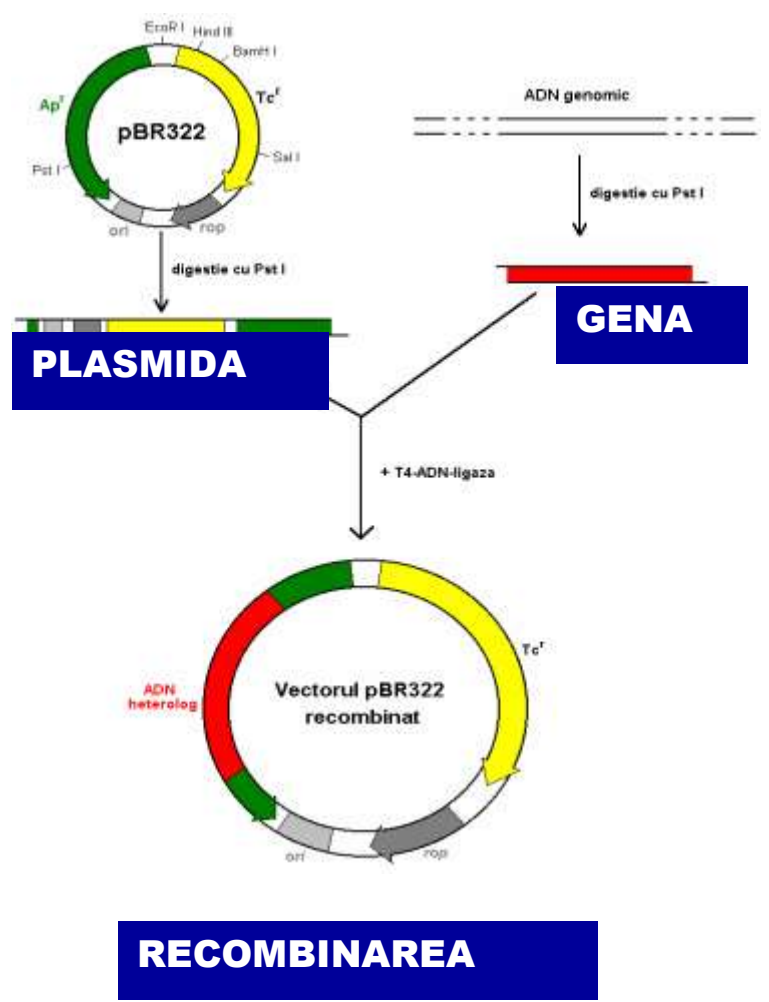


Alte plasmide naturale:

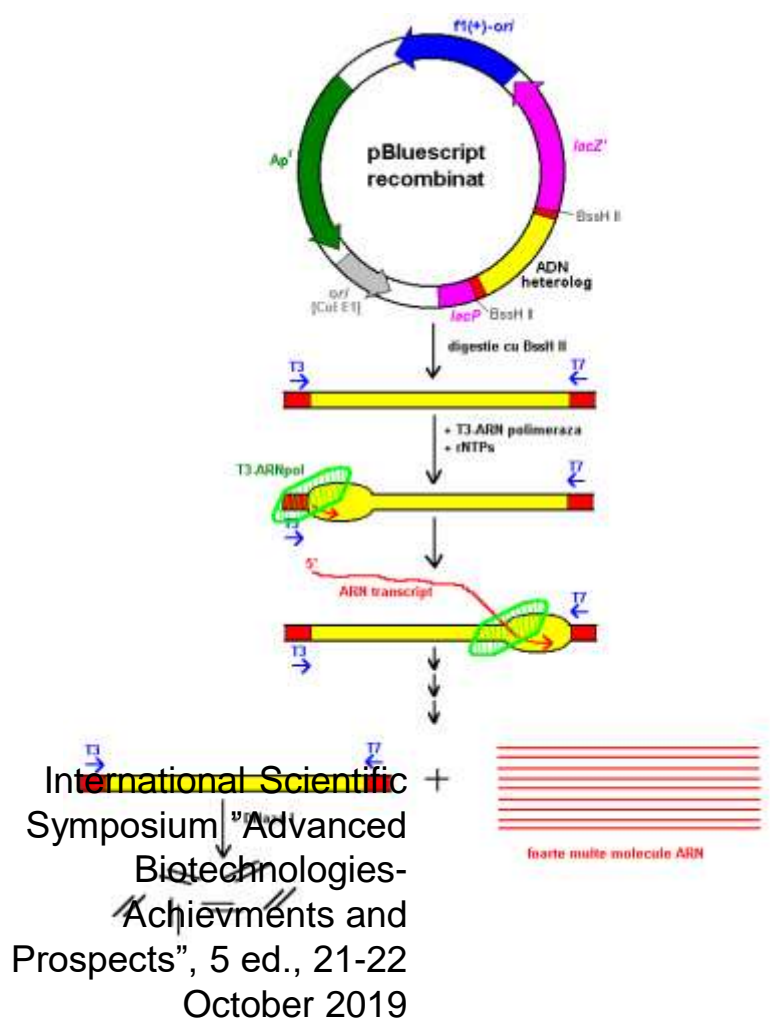
- pSC101;
- pRS2124;
- pBR322;
- pBluescript (de tip fagimide);

Primul plasmid natural
Col E1 de la *E. coli*
(greutate moleculară de 4.6×10^6)

Introducerea genei prin plasmidă

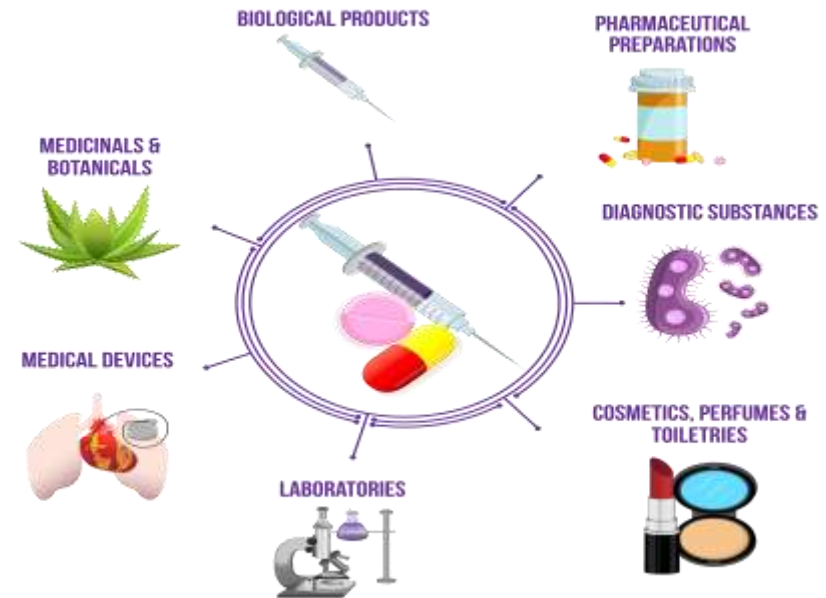


Sinteza ADN modificat



Viitorul biotehnologiilor în vitro în industria farmaceutică, medicină, cosmetică

Astăzi BT *in vitro* reprezintă o parte componentă în obținerea produselor biotehnologice eficiente, rentabile și cu noi însușiri, iar în viitorul apropiat vor constitui componentul de bază al industriilor, farmaceutice, alimentare și cosmetice.



COMPANII BIOFARMACEUTICE

EUROPA

Țara	Firma/ filiala	Produsul biotehologic (biofarmaceutic)	Domeniul de aplicare
Elveția	<i>Seronto</i>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hormoni, ➤ Enzime, ➤ Anticorpi 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrinologie ✓ Imunologie ✓ Reproductologie (Soluționarea problemelor de infertilitate)
Spania	<i>Seronto</i>	➤ producător global al somatotropinei (hormonul de creștere)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrinologie ✓ Veterinărie (creșterea animalelor)
Franța	<i>Sang Stat</i> <i>Eurofins</i> <i>Eli Lilly</i> <i>Drug Abuse Science</i>	➤ Diverse bioproduse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicină ✓ Cosmetică ✓ Alimentație
Germania	<i>Biotech GPS - lider european cu 400 filiale</i>	➤ Diverse bioproduse	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Endocrinologie ✓ Imunologie ✓ Cardiologie ✓ Oncologie
Marea Britanie	<i>Celltech</i>	➤ Diverse (40% din biofarmaceuticele din Europa)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Medicină, ✓ Cosmetică