

ral do Rio de Janeiro, Cylon Gonçalves da Silva, diretor do Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), e Ubirajara Alves, do CNPq. Dois representantes da comunidade científica americana, ligados ao NOAO, também participaram das discussões.

A missão de avaliar o Projeto SOAR, atribuída à FAPESP, foi coordenada por Luiz Nunes de Oliveira, coordenador adjunto da Fundação para a área de Ciências Exatas e professor titular do Instituto de Física da USP, em São Carlos. Para o pesquisador, essa discussão foi fundamental. “Realizamos, de acordo com a tradição da Fundação, uma avaliação construtiva para que o Projeto refletisse os objetivos científicos da comunidade brasileira, contribuísse para aumentar sua competência e levasse os cientistas da área a definir suas perspectivas para, pelos menos, os próximos vinte anos”, recorda.

De acordo com José Fernando Perez, diretor científico da FAPESP, “um projeto nacional de grande porte como o SOAR faz sentido não só por seu impacto na Astronomia brasileira, que cresceu muito nos últimos anos, mas também pela participação de seus representantes em todas as etapas. Esse aspecto aglutinador foi muito importante para que ele se tornasse ‘o projeto da Astronomia brasileira’”. A negociação incluiu desde o projeto do telescópio até a parcela de tempo que ele estaria disponível aos cientistas brasileiros. Para Perez, “o processo foi pedagógico. A FAPESP adquiriu muita experiência para lidar com projetos de grande porte envolvendo cooperação internacional, a ponto de aplicar esses conhecimentos no Projeto Genoma”, destaca.

Luiz Nunes de Oliveira: empenho para que o projeto refletisse os objetivos científicos da comunidade brasileira



FOTO: EDUARDO CESAR

PROJETO TEMÁTICO

A ação dos radicais livres no organismo

Quando uma pessoa diz que está “enferrujando” com a idade talvez ela não esteja usando apenas uma força de expressão. O simples ato de respirar, dizem os especialistas, tende a provocar reações de oxidação no organismo, porque o próprio oxigênio é uma fonte potencial de formação dos chamados radicais livres em sistemas biológicos. Isso acontece devido às propriedades químicas do oxigênio que todos respiram.

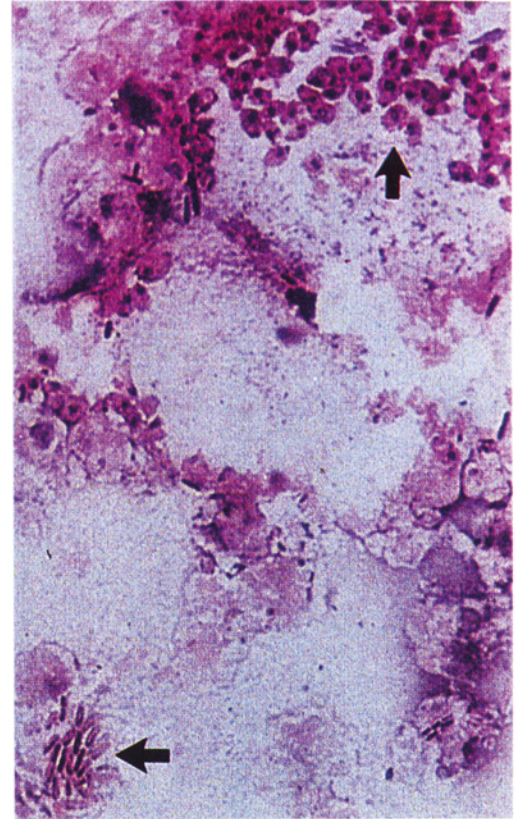
De radicais livres muito já se ouviu falar, desde a década passada, quando começaram a ser apontados como os grandes responsáveis pela aceleração do envelhecimento e pelo desenvolvimento de doenças como o câncer. Mas não é tão simples assim. Nem sempre os radicais livres fazem papel de vilões e podem até preencher funções fisiológicas importantes do organismo, como o combate a microrganismos invasores e o controle da pressão sanguínea.

É sob esse aspecto que a pesquisadora Ohara Augusto, professora titular do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), vem desenvolvendo estudos, há cerca de 20 anos, sobre as oxidações biológicas. Em 1996, ela deu início ao projeto temático *Espécies Reativas em Oxigênio, Nitrogênio e Metais de Transição: Interações e Relevância em Processos Fisiológicos e Patológicos*, que objetiva a compreensão de como os radicais livres são formados in vivo e como exercem seus efeitos, sejam os fisiológicos (bons) ou os deletérios.

Os radicais livres são espécies (um átomo, uma molécula, um íon) que contêm elétrons, desemparelhados, em contraste com a grande maioria das moléculas que constituem o mundo físico e biológico (organismos vivos). Por isso, a maioria deles é reativa e sobrevive pouco tempo no organismo. Em compensação, os radicais derivados de oxigênio e de nitrogênio estão em constante formação dentro do corpo humano (veja box).

Leishmaniose

Transcorridos dois anos da pesquisa, a professora já chegou a conclusões relevantes, que ajudaram a com-



preender a reatividade química e biológica do óxido nítrico (NO), o radical livre mais estudado atualmente. “Uma das contribuições mais importantes do projeto foi sobre o papel do óxido nítrico na cura da leishmaniose, uma parasitose de alta incidência em nosso país”, adianta Ohara Augusto. No Brasil, a cada ano são registrados 20 mil novos casos; no mundo, 1,5 milhão de novos casos.

Segundo a pesquisadora, acreditava-se, no meio científico, que a síntese de óxido nítrico era suficiente para combater essa infecção. “Os nossos resultados, entretanto, mostraram que camundongos bastante infectados sintetizam óxido nítrico, mas são incapazes de eliminar os parasitos e, pior ainda, são acometidos de infecção secundária, com bactérias nas lesões cutâneas.” Ela adverte, entretanto, que ainda é preciso descobrir se “a síntese de NO é causa ou consequência da infecção secundária, o que poderá fornecer estratégias fundamentais para o tratamento da leishmaniose cutânea”.

Para chegar a essa conclusão, a

Estreção da lesão cutânea de camundongo com 22 semanas de leishmaniose. A seta inferior indica presença de amastigotas e a seta superior, a presença de bactérias

equipe de pesquisadores realizou uma demonstração direta do aumento da síntese de NO. Eles mediram os níveis de nitrosil hemoglobina no sangue e de nitrosil proteínas ferro enxofre na pata dos camundongos infectados com *Leishmania amazonensis*, por meio de ressonância paramagnética eletrônica (EPR). Considera-se essa medida direta porque é o próprio NO que se liga ao ferro dessas proteínas.

A primeira medição foi feita em 1996 e, depois, em estudos mais completos realizados em fevereiro deste ano, graças a um equipamento sofisticado chamado espectrômetro de ressonância paramagnética eletrônica, único instrumento capaz de detectar diretamente radicais livres em organismos.

A pesquisadora esclarece que estudos paralelos de outros autores mediram o óxido nítrico indiretamente no plasma ou na urina de camundongos infectados e chegaram a conclusões semelhantes às do projeto temático: os níveis de NO aumentam com a evolução da leishmaniose cutânea e visceral. Entretanto, o trabalho publicado pela equipe da pesquisadora em fevereiro último foi o único a demonstrar a presença de infecção bacteriana nas lesões e a levantar uma possível associação entre o aumento da síntese de NO e infecções secundárias.

O radical hidroxila

“Outra contribuição importante do nosso trabalho foi fornecer evidências experimentais para o mecanismo pelo qual o óxido nítrico, um radical pouco reativo, pode produzir o radical hidroxila, que é extremamente reativo”, salienta Ohara Augusto. Essas evidências resultaram dos estudos empregando EPR (método do capta-

A pesquisadora Ohara Augusto: alguns radicais livres têm função fisiológica; outros são prejudiciais à saúde



FOTO EDUARDO CÉSAR

O estudo dos radicais livres

O tema radicais livres entrou para o dia-a-dia das pessoas comuns há cerca de 20 anos, mas, para os pesquisadores, esse assunto é objeto de estudos desde a década de 50, quando ainda se creditava a formação de radicais livres em sistemas biológicos à reação com agentes externos, como as radiações solares e os raios X, entre outros.

As pesquisas se intensificaram a partir da descoberta, em 1968, de que as reações de oxidação se formam durante o metabolismo normal do organismo, até mesmo durante a respiração. Na época, foi caracterizada uma enzima (superóxido dismutase) que tinha a capacidade de eliminar um determinado radical livre. Essa demonstração comprovou a existência de defesas no próprio organismo, abrindo um campo novo de estudos.

Posteriormente, descobriu-se que o óxido nítrico, importante radical livre, era sintetizado enzimaticamente e tinha grande influência em uma série de processos biológicos, como o controle da pressão arterial, a neurotransmissão e a defesa imunológica, deixando claro que essas espécies podem

preencher funções fisiológicas relevantes.

A pesquisadora Ohara Augusto explica que, além da formação enzimática, os radicais podem ter várias outras origens: “acidentes químicos” resultantes do descontrole da cadeia respiratória e dos mecanismos de combate a microorganismos, ou também do metabolismo de poluentes e medicamentos.

Existe uma grande variedade de radicais livres que podem ser formados e/ou atuar em organismos vivos, e suas propriedades químicas e biológicas também variam muito. Por exemplo: aqueles pouco reativos reagem com biomoléculas específicas e podem exercer funções fisiológicas (benignas), como o óxido nítrico. Já os muito reativos, como o radical hidroxila (que reage indiscriminadamente com a maioria das biomoléculas), parecem exercer efeitos biológicos prejudiciais à saúde.

O projeto temático coordenado pela pesquisa envolve o estudo de algumas dessas espécies, como o óxido nítrico e seus derivados oxidantes, os radicais de carbono formados durante o metabolismo de compostos presentes em bebidas alcoólicas e medicamentos, além de íons de ferro e cobre.

dor de spin), publicados inicialmente em 1994, quando a maioria dos pesquisadores ainda duvidava dessa formação, e confirmadas em janeiro deste ano, momento em que os especialistas começaram a admiti-la.

O mecanismo de produção do radical hidroxila envolve a decomposição do peroxinitrito (produto da reação do NO com o anion superóxido). Sua formação, segundo Ohara, poderia explicar alguns dos efeitos patológicos associados a uma superprodução de óxido nítrico, que parece ocorrer em inflamações e infecções crônicas.

Exemplo: no caso da leishmaniose cutânea, que os pesquisadores estão estudando como modelo para compreender os efeitos fisiológicos de NO e seus derivados oxidantes *in vivo*, a formação de peroxinitrito — demonstrada por imun química nas lesões cutâneas de camundongos infectados — poderia contribuir para o estado geral debilitado dos animais infectados, que morrem prematuramente.

Um outro resultado considerado importante pela equipe foram as evidências apresentadas durante a pesquisa de que produtos de adição de radicais livres ao RNA podem promover a proliferação de algumas células em cultura. Esses estudos, que ainda precisam ser aprofundados, abrem novas

perspectivas para a compreensão dos papéis de radicais livres nos processos de desenvolvimento de câncer.

“De fato, os radicais livres, além de lesar o DNA, poderiam promover o crescimento anômalo das células, por meio de seus produtos de reação com RNA”, conclui a pesquisadora.

O projeto temático coordenado por Ohara Augusto recebeu apoio da FAPESP no valor de US\$ 228 mil e deve ser concluído em 1999. Conta com a colaboração das professoras Ana Maria da Costa Ferreira, do Departamento de Química da USP, e Selma Giorgio, do Departamento de Parasitologia da Unicamp, além da participação de estudantes da disciplina. As conclusões do trabalho resultaram em cerca de treze publicações em jornais e revistas científicas especializadas, além de ter inspirado uma dissertação de mestrado e três teses de doutorado.

Perfil: A pesquisadora Ohara Augusto, 50 anos, é química formada pela Universidade de São Paulo (USP) e, desde 1993, é professora titular do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química. Há 20 anos pesquisa o tema oxidações biológicas, que inspirou sua tese de doutorado, defendida na própria universidade, e seu pós-doutorado, realizado na Universidade da Califórnia (Berkeley e São Francisco), nos Estados Unidos.