

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.