

# Antibiótico extraído da aranha

*Peptídeo encontrado em caranguejeira exerce forte ação antimicrobiana*

Os antibióticos não precisam ser produzidos apenas a partir de fungos. Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade de São Paulo (USP) extraíram da aranha caranguejeira (*Acanthoscurria gomesiana*) uma substância – a gomesina – que funciona como um antimicrobiano mais eficaz e de efeito mais rápido que os convencionais. Tem também um efeito mais abrangente: em laboratório, mostrou uma forte ação contra 24 espécies de bactérias, nove fungos e cinco leveduras. Podendo ser testada em seres humanos daqui a pelo menos três anos, a gomesina representa uma nova linha de antibióticos – formados por moléculas empregadas por animais invertebrados no combate aos microrganismos – e uma saída promissora contra o surgimento de bactérias super-resistentes, que exigem mais potência e eficiência dos medicamentos, numa velocidade que a indústria farmacêutica não consegue mais acompanhar. Hoje, não é mais tão simples tratar uma infecção como após a descoberta da penicilina, em 1928. Naquela época, bastavam cinco a sete dias de tratamento à base de antibiótico e a recuperação era completa.

“O uso dessa nova geração de antibióticos em infecções é muito promissor”, afirma Antonio Gildo Bianchi, professor do Departamento de Parasitologia do ICB e coordenador do projeto temático *Genes, Peptídeos e Proteínas de Artrópodes de Interesse*

*Médico e Veterinário*, que conta com um financiamento de R\$ 380,6 mais US\$ 358 mil da FAPESP. “Também é muito interessante descobrir essa aplicação a partir de um estudo básico do sistema imunológico de invertebrados”, comenta Bianchi. No carrapato do boi (*Boophilus microplus*), outro invertebrado estudado, os pesquisadores do ICB identificaram três peptídeos (moléculas de baixo peso molecular formadas por uma cadeia



Caranguejeira: no sangue, substâncias eficazes contra bactérias, fungos e leveduras

de aminoácidos) que, embora não estejam tão bem caracterizados quanto o similar da aranha, exercem a mesma função: formam uma primeira barreira contra microrganismos invasores. Um deles encontra-se no intestino do carrapato e dois, com ação antibacteriana, na hemolinfa, como é chamado o sangue dos artrópodes, o grupo de animais que inclui também os insetos e as aranhas.

Sirlei Daffre, pesquisadora do ICB que coordena o subprojeto voltado à identificação e caracterização dessas novas substâncias, ficou surpresa ao descobrir que um dos peptídeos do carrapato, com ação contra bactérias

e fungos, é na verdade um fragmente da hemoglobina (a molécula que transporta oxigênio para as células) do boi. Para ela, trata-se de uma indicação de que o carrapato deve ter uma ou mais enzima capaz de cortar a hemoglobina do boi, extraíndo dela um fragmento que lhe serve de proteção contra infecções. “Faz sentido”, diz. Os carrapatos habitam regiões próximas aos genitais do boi, uma área bastante suscetível à contaminação, e extraem do próprio alimento digerido um peptídeo que lhe garante imunidade. “É um parasita perfeito”, comenta.

**Situação grave** - O problema da resistência a antibióticos, que agora começa a ser amenizado, é sério principalmente nos hospitais, onde as infecções encontram um campo fértil para a disseminação, em vista da baixa resistência do organismo dos pacientes que se encontram ali para se tratar. Segundo o Ministério da Saúde, a infecção hospitalar no Brasil é da ordem de 13,1% e ainda está fora de controle, mesmo com as medidas preventivas exigidas pelo Programa de Controle de Infecção Hospitalar da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVS). A superlotação de hospitais, o uso indiscriminado de antimicrobianos e a falta de atualização de profissionais da saúde são alguns dos motivos apontados pela ANVS para o crescimento das taxas de infecção hospitalar, hoje a quarta causa de óbitos no Brasil.

Dos antibióticos hoje comercializados, a maioria atua seletivamente sobre um grupo de bactérias, inibindo seu crescimento e assim as destruindo. Sua ação, porém, é lenta, se comparada à velocidade de duplica-

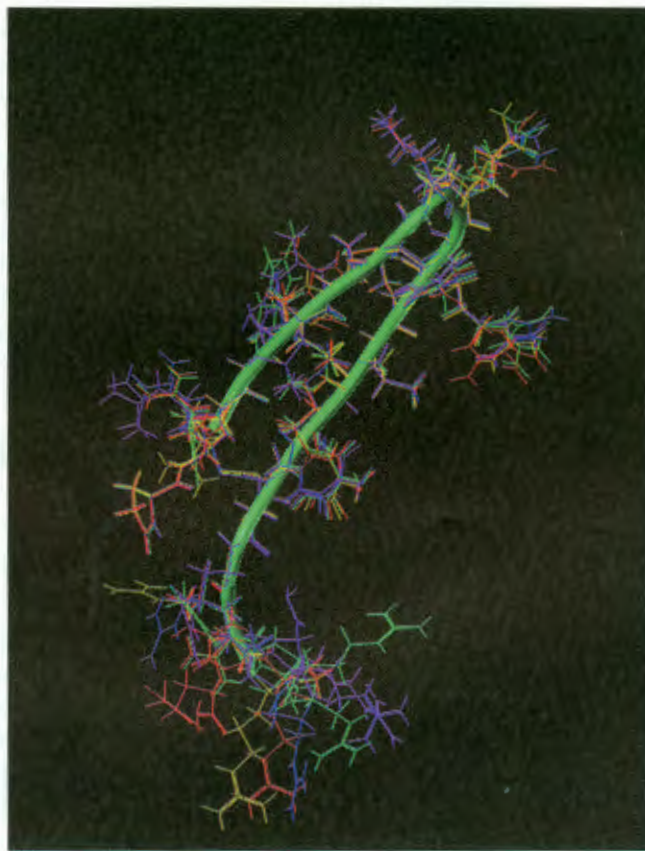
ção de uma bactéria, que é de apenas 20 minutos. Segundo Sirlei, essa diferença de ritmos leva à formação de gerações cada vez mais resistentes de bactérias e põe em xeque a eficácia dos antibióticos convencionais. Especializada em imunologia de insetos e biologia molecular, a pesquisadora tem encontrado uma situação oposta e bem mais confortável à medida que avança seu trabalho com a gomesina, extraído das caranguejeiras fornecidas pelo Instituto Butantan e cuidadas no ICB pelo doutorando Pedro Ismael da Silva Jr. no laboratório. É ele, geralmente, no primeiro passo para a purificação e caracterização dos peptídeos antimicrobianos, que extrai a hemolinfa do vaso dorsal das aranhas. Para fazer isto, as aranhas são depiladas e mantidas por 15 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

“A gomesina tem ação mais rápida que os antibióticos convencionais porque atua diretamente na membrana da bactéria”, explica Sirlei. Os experimentos indicam que os peptídeos antimicrobianos fazem buracos na membrana da bactéria e assim a levam rapidamente à morte. Os antibióticos convencionais têm outro mecanismo: atuam no interior da

células, em processos de formação de proteínas e na síntese de ácidos nucleicos como o DNA e o RNA. Por isso, são mais lentos. Essas diferenças tornaram-se evidentes com um experimento que comparou os antibióticos convencionais com um peptídeo semelhante à gomesina, a protegrina, extraída de leucócitos (células do sangue) de porcos, animais que não perderam os mecanismos de defesa mais antigos mesmo com sistema imunológico mais sofisticado.

Resultado: a protegrina leva 10 minutos para provocar uma redução no número de bactérias de 1.000.000 para 1.000, enquanto antibióticos conven-

cionais demoram de 4 horas (no caso da vancomicina) a 24 horas (no caso de norfloxacina). Além do tempo de ação, estão a favor dos peptídeos os indícios de que provocam menos efeitos colaterais e são pouco ativos contra células musculares e de outros tecidos. A princípio, são também pouco hemolíticos, ou seja, destroem menos glóbulos vermelhos que os antibióti-



A estrutura tridimensional da gomesina: em forma de grampo

cos convencionais, algo que pode ser uma tábua de salvação em casos extremamente graves, quando se trata de organismos muito debilitados.

**Efeito abrangente** - Além da baixa concentração necessária para obter o efeito desejado, o gomesina é um forte candidato a ser utilizado como antibiótico peptídico por ter um largo espectro de atividade. Testes realizados em cultura de células demonstraram que esse peptídeo apresenta uma forte ação contra 14 bactérias do tipo gram-positivas, dez bactérias gram-negativas, nove tipos de fungos e cinco leveduras. Abrem a lista três espé-

cies de bactérias causadoras de infecções hospitalares, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa*, que também causa infecções no trato urinário e em queimaduras. Seguem-se, igualmente dizimadas, as *Staphylococcus saprophyticus*, que provoca infecção urinária, as *Staphylococcus aureus*, causadora de meningite e furúnculos, e a *Streptococcus pyogenes*, da febre reumática. A lista é reforçada com a *Klebsiella pneumoniae*, causadora da pneumonia; *Listeria monocytogenes*, associada à meningite e pneumonia; *Candida albicans*, origem da candidíase; *Cryptococcus neoformans*, da meningite; *Salmonella typhimurium*, da salmonelose; e *Trichophyton mentagrophytes*, da micose superficial. A gomesina atua também contra o parasita que causa leishmaniose, *Leishmania amazonensis*.

Os peptídeos exercem um papel importante no sistema imunológico de animais e plantas. Constituem as primeiras barreiras contra bactérias e fungos invasores, antes que o organismo elabore respostas mais específicas, por meio da produção de anticorpos e de células de

defesa. Para os invertebrados, que contam somente com o sistema imunológico inato, os peptídeos são vitais. “Diferentemente dos vertebrados”, conta Sirlei, “os invertebrados não produzem anticorpos e a resposta a um microrganismo invasor é sempre a mesma”. Os vertebrados contam com peptídeos como defensinas, protegrinas e lisozimas do sistema inato que atuam em secreções das mucosas nas vias respiratórias, no trato digestivo, urinário e nos genitais impedindo que microrganismos penetrem e se instalem no organismo.

Segundo Sirlei, o estudo das aplicações dos peptídeos, para avançar,

teria de contar com uma estrutura de pesquisa mais sofisticada e o interesse das indústrias farmacêuticas. Além de resultados consistentes, atestados por revistas científicas de circulação internacional – a mais recente é o *Journal Biological Chemistry*, que aceitou para publicação o estudo de determinação da estrutura da gomesina –, a equipe do ICB dispõe de ou-

uso local, mas testes realizados com camundongos indicam que são também eficientes na forma injetável. “A administração oral também seria viável, mas depende do desenvolvimento de uma composição que não se altere com a ação das enzimas digestivas”, diz ela. Quando comparada com alguns entre os cerca de 500 peptídeos identificados, a gomesina



MIGUEL BOYAVAN

Sirlei: descobertas resultam do estudo do sistema imunológico de invertebrados

tro trunfo para negociar essa próxima etapa: a gomesina está patenteada há já dois meses. No exterior, as pesquisas avançam e até mesmo os testes com seres humanos, ainda distantes no Brasil. A própria Sirlei trabalha em colaboração com Philippe Bulet, do Conselho Nacional de Pesquisa Científica (CNRS) de Estrasburgo (França), que se aliou com outros pesquisadores para abrir uma empresa e produzir peptídeos de artrópodes em escala industrial, com fins terapêuticos. Nos Estados Unidos, uma linha de pesquisa em fase empresarial trabalha com a protegrina, em busca de um composto para tratamento de úlceras na mucosa bucal. No Canadá, um produto para assepsia de cateteres com base nessas substâncias já foi liberado para uso.

**Perspectivas** - Segundo Sirlei, a aplicação dos peptídeos está focada no

apresenta uma vantagem: é uma cadeia relativamente pequena, com apenas 18 aminoácidos. Por essa razão, sua produção por síntese química torna-se mais simples.

Há indícios de que a gomesina pode também ser obtida por engenharia genética. Sirlei conta que, embora essa experiência ainda não esteja concluída, o gene da aranha responsável pela produção desse peptídeo já foi clonado. Abre-se também a perspectiva de, por meio da clonagem gênica, modificar geneticamente mosquitos transmissores de doenças de forma que se tornem menos hospitaleiros aos parasitas – contra os quais os peptídeos antimicrobianos também atuam. Desse modo, o parasita seria atacado pelos peptídeos no interior do inseto, rompendo o ciclo parasitário.

É nesse direção que corre outro subprojeto coordenado por Bianchi.

Há um ano e meio, sob a orientação de Osvaldo Marinotti, que implantou no ICB a linha de pesquisa com mosquitos geneticamente transformados, uma equipe se dedica à identificação de subespécies de *Anopheles*, o gênero de mosquitos transmissores da malária, e ao estudo de sua relação com o parasita *Plasmodium*, o protozoário causador da doença. O que se quer é impedir a sobrevivência do parasita no inseto. “Já se estudou muito a ação do *Plasmodium* em humanos, mas ainda pouco se sabe da relação do parasita com o mosquito”, afirma Bianchi. “É claro que criar um mosquito transgênico implica uma série de questões éticas e exige pesquisas sobre o impacto no meio ambiente.” Os resultados, embora já bastante animadores, não devem ganhar uma aplicação tão imediata quanto o controle das infecções com os peptídeos extraídos dos invertebrados. •

#### PERFIS:

• ANTONIO GILDO DE BIANCHI, 58 anos, formou-se em Biologia em 1967, concluiu o doutorado em 1972 e a livre-docência em 1977 Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP). Atualmente é professor convidado do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP.

• SIRLEI DAFFRE, 42 anos, formada em Biologia em 1980, terminou o mestrado em 1983 e o doutorado em 1988 no Instituto de Química da USP. Concluiu em 1992 o pós-doutorado sobre o sistema imunológico da *Drosophila melanogaster*, a mosca-da-fruta, na Universidade de Estocolmo, na Suécia. É professora do Departamento de Parasitologia do ICB da USP desde 1988.

Projeto: *Genes, Peptídeos e Proteínas de Artrópodes de Interesse Médico e Veterinário*

Investimento: R\$ 380.670,00 mais US\$ 358.000,00