

FARMÁCIA

# A liberação das artérias

Pesquisadores criam biomarcador que detecta formação de placas de gordura em artérias e descobrem no plasma um potente vasodilatador

**D**uas descobertas de um grupo da Universidade de São Paulo (USP) abrem novas possibilidades de prevenção e combate à aterosclerose, doença que bloqueia a circulação nas artérias grandes e médias, e pode provocar derrames e infartos. Em quatro anos de trabalho, a equipe da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) coordenada por Dulcinéia Saes Parra Abdalla desenvolveu, primeiro, um marcador que facilitará o diagnóstico da enfermidade, pois identifica a fração de uma lipoproteína – chamada LDL negativa – que desencadeia a aterosclerose. Em outra frente do projeto, comprovou a existência no plasma humano de duas estruturas que funcionam como reservatórios de óxido nítrico – um poderoso vasodilatador –, como atesta o artigo publicado neste mês na revista *Biochemistry*. Caso essas substâncias apresentem o mesmo comportamento observado em laboratório, poderão ser usadas no tratamento da aterosclerose e na prevenção de derrames e infartos.

Os dois avanços envolvem um dos mais sérios problemas de saúde pública: calcula-se que a aterosclerose afete cerca de 10% da população mundial com mais de 50 anos, sobretudo homens. Ida-

de avançada, hiperlipidemia (alto nível de gordura no sangue), hipertensão, diabetes, tabagismo, sedentarismo e herança familiar são fatores de risco de desenvolver a doença.

**Marcador enganado** - O trabalho começou nos anos 90 e envolveu o desafio de estudar as lipoproteínas, partículas esféricas constituídas por proteínas na superfície e gorduras (lipídios) por dentro. As lipoproteínas se formam em vários lugares do organismo e assumem funções distintas. Quando se originam no sangue, são chamadas LDL (proteína de baixa densidade, com baixa concentração de triglicerídeos e altos níveis de colesterol) e distribuem colesterol para os tecidos periféricos.

Já a LDL negativa – formada em processos oxidativos – é a responsável pela aterogênese (formação de lesões arteriais), que faz surgir a aterosclerose. Isso acontece, entre outros motivos, porque células imunológicas chamadas macrófagos capturam partículas de LDL e formam células repletas de gordura, que se acumulam junto à parede das artérias, bloqueando progressivamente a circulação do sangue.

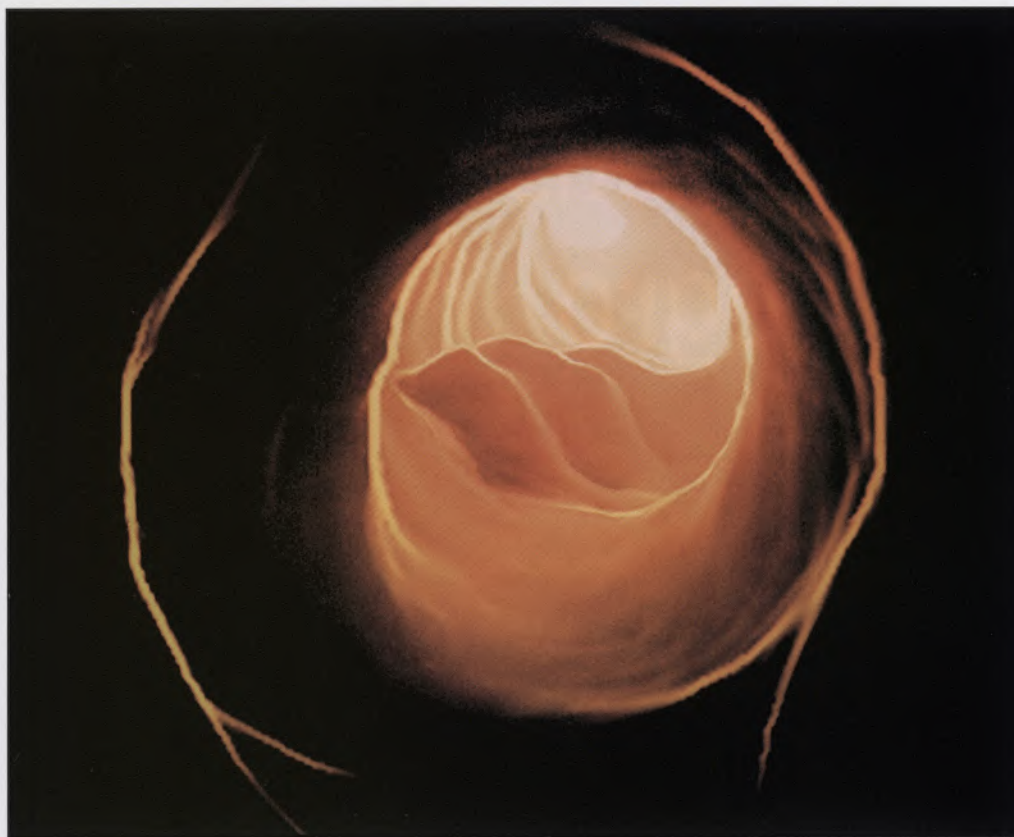
Embora os mecanismos de deflagração fossem razoavelmente conhecidos,

havia uma pedra no caminho. Devido à complexidade das lipoproteínas, os marcadores até então existentes eram enganados: identificavam só a LDL total, e não a fração negativa, o que não permitia afirmar que se tratava de um processo de aterosclerose.

**Método não-invasivo** - A equipe de Dulcinéia desenvolveu, então, ensaios para consolidar e validar um marcador inequívoco: fabricou em laboratório um anticorpo monoclonal – produzido por clones de uma célula – que aponta a presença exclusiva da LDL negativa. “Atualmente o diagnóstico é feito por meio de exames como a cineangiocoronariografia, em que um cateter é introduzido nas artérias, e o contraste injetado permite visualizar as coronárias. Conseguimos obter uma forma não-invasiva de avaliar a doença”, diz a pesquisadora. Por ser um método mais simples, sensível e não-agressivo, ela espera que se torne um procedimento de rotina feito a partir de solicitação médica, como os exames de hemograma.

Ao final do trabalho, Dulcinéia confirmou que o marcador é eficiente para detectar a presença e a quantidade de LDL negativa, tanto na corrente sanguínea quanto nas lesões já presentes nas





SPLUSTOCKPHOTOS

Depósito de gordura no interior de uma artéria do pescoço: chances ampliadas de derrame

artérias: “Ele é adequado para informar a probabilidade de se desenvolver a doença e os estragos que ela já causou. E faz isso de uma forma simples, podendo ser aplicado em escala ampliada”.

A próxima etapa será aplicar o teste em estudos clínicos e de intervenção que envolvam seres humanos. Para a pesquisadora, o trabalho é um grande avanço para avaliar a evolução da aterosclerose, e o marcador ajudará a definir o tratamento para cada caso.

A equipe encaminhou ao Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) um pedido de registro de patente que engloba o anticorpo monoclonal e suas possíveis aplicações comerciais e terapêuticas. Durante os estudos, o grupo da USP teve a colaboração de Alex Sevanian, da Universidade do Sul da Califórnia, de pesquisadores da Universidad de la Republica, em Montevidéu, e do Instituto de Química da USP.

**Poluente vital** - Na outra parte do trabalho, os pesquisadores demonstraram, pela primeira vez, que estruturas presentes no plasma humano podem ser reservatórios do potente vasodilatador sintetizado pelo próprio organismo, o óxido nítrico – eleito em 1992 a molécula do ano pela revista *Science*.

“Uma das mais surpreendentes descobertas da última década”, ressalta a pesquisadora, “foi a demonstração de que gases poluentes como o óxido nítrico (NO) e o dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>) são produzidos no organismo humano.” Pesquisas confirmaram que, além de importante sinalizador do sistema cardiovascular, o óxido nítrico é sintetizado em células nervosas e difunde-se rapidamente, ativando células vizinhas. “Esse gás pode modular muitas funções orgânicas, desde a regulação da função hormonal até o comportamento.”

Estudos feitos no exterior haviam comprovado que os pacientes com ate-

rosclerose têm capacidade menor de vasodilatação. Havia uma forte suspeita de que isso ocorresse porque o óxido nítrico reagia com outros alvos, e não com as artérias. Um desses locais de reação poderia ser a própria LDL total.

Com base nessas premissas, e a partir de um ácido graxo – o linoléico –, o grupo sintetizou em laboratório um modelo experimental que confirmou: quando entra na LDL, o óxido nítrico origina dois produtos – os lípidos nitrados e os nitrosilados – que funcionam como reservatórios do vasodilatador. Com essa referência em mãos, a equipe voltou a atenção para o plasma humano e verificou que os dois produtos também se manifestam nele. “A grande dúvida é saber se, no sangue, eles também agem como reservatórios do óxido nítrico, já que o que acontece em laboratório nem sempre se repete na prática. É um dos próximos passos que pretendemos dar”, revela Dulcinéia.

Se confirmada a hipótese, os médicos terão à disposição uma nova possibilidade de terapia: os dois produtos, que são atóxicos, podem liberar o óxido nítrico que acumularam. “Com isso, podem aliviar os sintomas da doença e evitar o risco de isquemias e infartos”, diz a pesquisadora. •

## O PROJETO

*Possíveis Conexões entre Hipertensão e Hipercolesterolemia, em Relação à Aterosclerose: Vias de Inativação do Óxido Nítrico e Oxidação de Lipoproteínas*

**MODALIDADE**  
Projeto temático

**COORDENADORA**  
DULCINEIA SAES PARRA ABDALLA – USP

**INVESTIMENTO**  
R\$ 1.028.474,02