

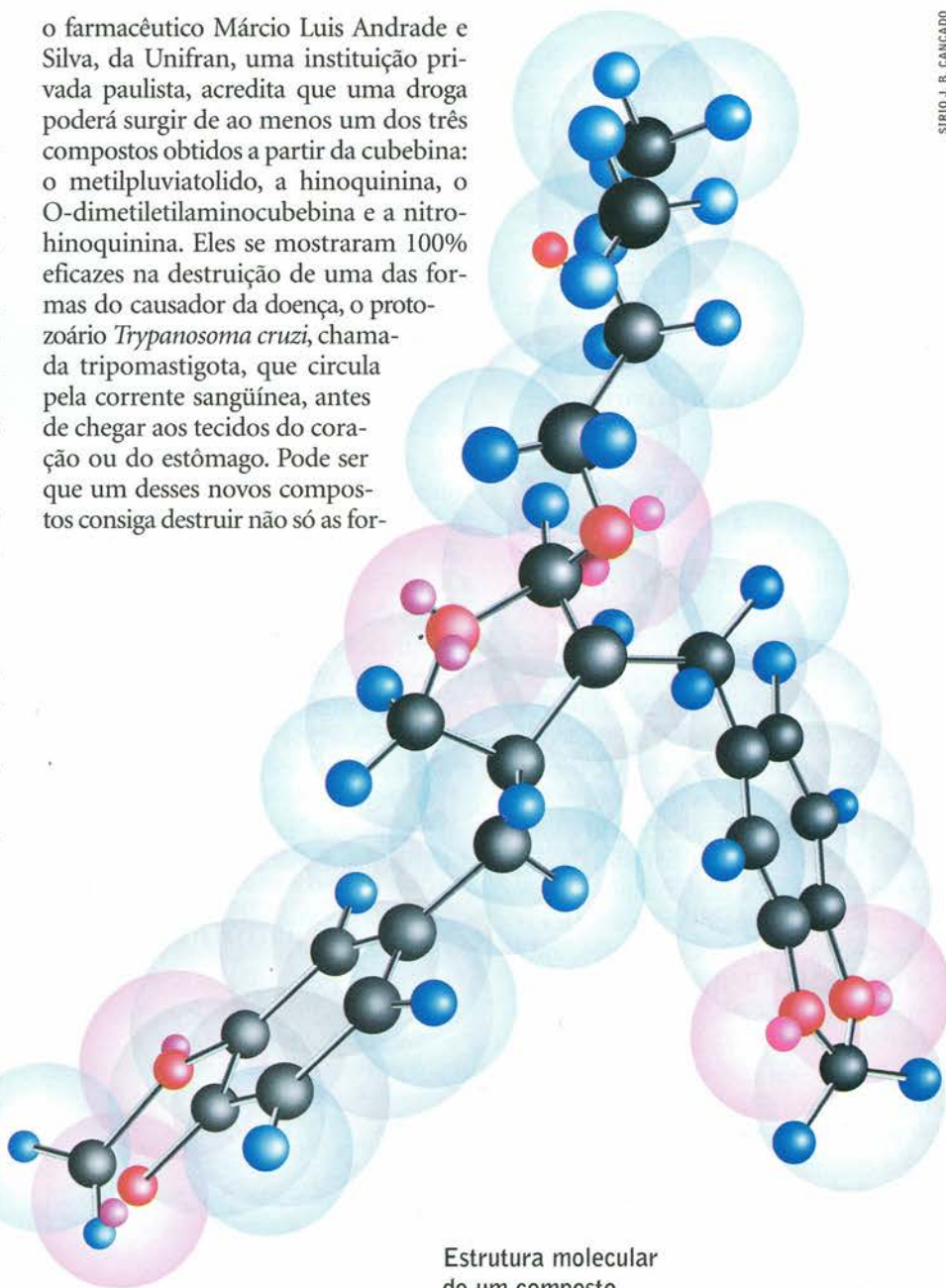
# Ataque ao parasita

Descobertas genéticas e novas drogas combatem o *Trypanosoma*, causador da doença de Chagas

**D**uas novidades prometem abrir novas frentes no combate à doença de Chagas, uma enfermidade que ocorre somente no continente americano, do sul dos Estados Unidos à Argentina, e atinge cerca de 16 milhões de infectados, dos quais 6 milhões no Brasil. A primeira boa notícia vem da Universidade de Franca (Unifran), na região de Ribeirão Preto (SP), onde pesquisadores apostam num futuro medicamento à base de cubebina, uma substância extraída da semente seca da pimenta asiática (*Piper cubeba*). A outra novidade saiu dos laboratórios do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), uma ramificação da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) instalada em Curitiba (PR). Os pesquisadores paranaenses descobriram mecanismos genéticos no protozoário causador da doença, que favorecem a adaptação do parasita às diferentes condições dos organismos em que se instala. Esse mesmo artifício faz com que ele escape mais facilmente dos medicamentos usados para conter o avanço da Chagas.

Novos medicamentos contra a doença de Chagas são sempre bem-vindos. Hoje, o mais utilizado é o benzonidazol, princípio ativo do Rochagan, medicamento produzido pela Roche, indústria farmacêutica sediada na Suíça. Ele retarda os efeitos da doença, mas não promove a cura. A cubebina, inicialmente, não vai modificar esse quadro terapêutico, mas deve proporcionar tratamentos com menos efeitos colaterais, conforme testes feitos *in vitro* (em células) e *in vivo* (em camundongos), e comparados ao benzonidazol. O coordenador da pesquisa,

o farmacêutico Márcio Luis Andrade e Silva, da Unifran, uma instituição privada paulista, acredita que uma droga poderá surgir de ao menos um dos três compostos obtidos a partir da cubebina: o metilpluviatolido, a hinoquinina, o O-dimetiletilaminocubebina e a nitro-hinoquinina. Eles se mostraram 100% eficazes na destruição de uma das formas do causador da doença, o protozoário *Trypanosoma cruzi*, chamada tripomastigota, que circula pela corrente sanguínea, antes de chegar aos tecidos do coração ou do estômago. Pode ser que um desses novos compostos consiga destruir não só as for-



Estrutura molecular de um composto da cubebina: O-dimetiletilaminocubebina



mas circulantes de *Trypanosoma*, mas também as que se alojam nos tecidos. O resultado seria a realização de um sonho: a cura da doença de Chagas.

**A**ndrade e Silva sabe que o caminho é longo: há pelo menos mais cinco anos de trabalho até se chegar a um medicamento que possa ser adotado pelo sistema público de saúde. A pesquisa, que contou com financiamento do Programa de Apoio a Jovem Pesquisador da FAPESP, já rendeu um pedido de registro de patente da atividade antichagásica dos derivados da cubebina no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Despertou também o interesse do laboratório Teuto Brasileiro, que está interessado em participar nas próximas etapas da pesquisa, que inclui a síntese completa dos derivados mais ativos, o estudo de outros compostos e os testes de toxicidade e eficácia em seres humanos.

Os pesquisadores pretendem obter e testar mais dez ou 15 derivados da cubebina, em um trabalho conjunto com o parasitologista Sérgio Albuquerque e o farmacêutico Jairo Knupp Bastos, ambos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). Eles querem também produzir em laboratório os derivados da cubebina, a partir de moléculas orgânicas intermediárias, desta vez num trabalho conjunto com Paulo Marcos Donate e Rosângela Silva, também da USP. Outro desafio é produzir a molécula em larga escala, já que a extração da cubebina da pimenta não garante quantidades suficientes de derivados para levar adiante os testes em seres humanos.

Dos quatro derivados da cubebina já testados, dois ainda não haviam sido descritos quimicamente: um é o O-dimetiletilaminocubebina, que apresenta um radical amina (com um átomo de nitrogênio e dois de hidrogênio), e o outro, a nitrohinoquinina, com um grupo nitro (um nitrogênio e dois oxigênios) ligado ao anel aromático (estrutura fechada com seis átomos de carbono e seis hidrogênios) da cubebina, ambos obtidos a partir de modificações da molécula original. A cubebina, base para os dois novos compostos e para outro já conhecido, a hinoquinina, pode ser extraída tanto da semente seca da *Piper cubeba* quanto das folhas de um arbusto, a mamica-de-cadela (*Zanthoxylum nanjillo*), embora a pimenta tenha uma concentração dez vezes maior. Até agora, o composto mais ativo foi outro já conhecido, o metilpluviatolido, encontrado nas folhas do arbusto e só agora testado contra a doença de Chagas.

Os resultados obtidos indicam que os compostos extraídos da pimenta asiática, principalmente a hinoquinina

e o metilpluviatolido, “não apresentaram um efeito tóxico significativo, o que não ocorre com o benzonidazol”, diz Andrade e Silva. Os manuais médicos previnem que tratamentos prolongados com essa substância causam alterações no funcionamento da medula óssea e problemas na pele, por exemplo.

**Baixa toxicidade** - Segundo Márcio, os camundongos infectados que receberam os derivados de cubebina permaneceram vivos por até três vezes mais tempo do que os animais infectados que receberam o benzonidazol. “Comparando com a cubebina, os quatro derivados apresentam pouca toxicidade, com uma dose letal bastante alta, acima de 2 gramas”, assegura o pesquisador. Mesmo com tratamento contínuo, a hinoquinina não danificou as células do fígado. E o metilpluviatolido, segundo ele, manteve o animal vivo por 60 dias a mais que o benzonidazol.

A cubebina começou a ser estudada no Brasil no final dos anos 80. Em 1988, pesquisadores da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP em Ribeirão Preto, orientados pelo químico Otto Richard Gottlieb, isolaram a substância das folhas da mamica-de-cadela. Jairo Knupp Bastos, que agora contribui com Andrade e Silva, fazia parte dessa equipe pioneira, que em seguida comprovou a baixa toxicidade e as atividades analgésica e antiinflamatória da cubebina. As equipes da Unifran e da USP verificaram agora que a hinoquinina, um dos derivados da cubebina, além da atividade antichagásica, apresenta uma ação analgésica e antiinflamatória próxima à da

## O PROJETO

*Investigação das Atividades Analgésica, Antiinflamatória e Tripanocida de Alguns Derivados de Cubebina Obtidos por Síntese Parcial*

### MODALIDADE

Programa Apoio a Jovem Pesquisador

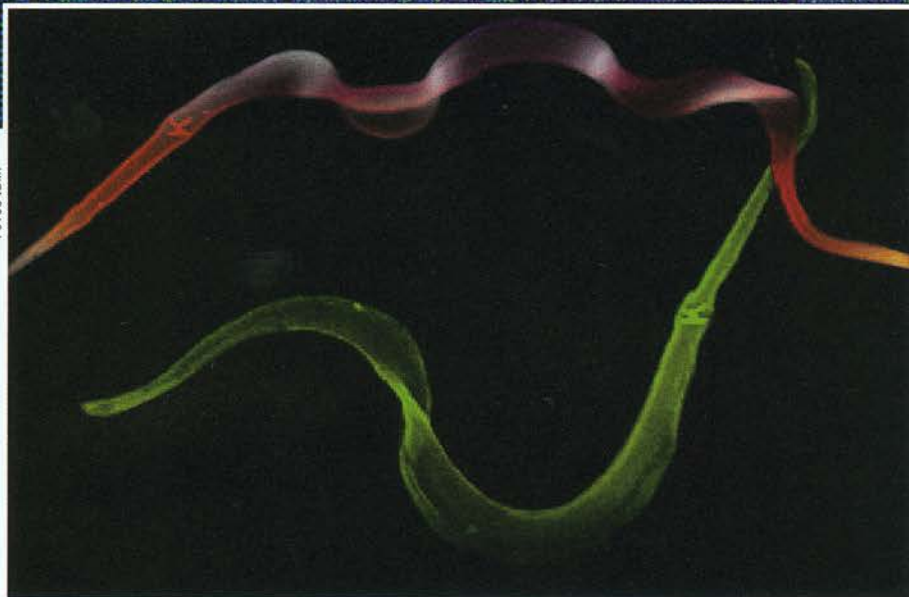
### COORDENADOR

MÁRCIO LUIS ANDRADE E SILVA – Unifran

### INVESTIMENTO

R\$ 133.825,71





Os protozoários causadores da doença de Chagas: artifícios de sobrevivência revelados pelos biochips (acima)

indometafina, um dos anti-inflamatórios mais usados atualmente.

**Choque térmico** - Um novo medicamento também está nos planos dos pesquisadores de Curitiba. Certamente, não para o curto prazo. O que eles fazem é entender primeiro os meandros genéticos do protozoário. A mais importante descoberta do IBMP são os mecanismos utilizados pelo *Trypanosoma cruzi* para se adaptar aos diferentes ambientes dos quais consegue se hospedar. Quando ele deixa o barbeiro, inseto que lhe serve de hospedeiro, e infecta um mamífero intermediário, um gato, por exemplo, que funciona como reservatório antes do homem, o protozoário sofre um choque térmico (a temperatura passa de 28° para 37° Celsius), além de encontrar um ambiente rico em anticorpos, proteínas que participam da destruição de microrganismos invasores. A resistência do parasita, como a equipe do Paraná conseguiu desvendar em um trabalho recém-concluído, acontece quando ele ganha tempo no contra-ataque fazendo estoques de moléculas interme-

diárias – especificamente, de um tipo de ácido ribonucleico (RNA), o RNA mensageiro. Essas moléculas encurtam o caminho na hora de produzir proteínas com as quais o parasita consegue resistir, à mudança de temperatura e ao ataque dos anticorpos, que o matariam se não fosse ágil. “É a primeira vez que se observa esse mecanismo em uma espécie de protozoário”, comenta o biólogo Samuel Goldenberg, diretor do instituto.

As descobertas podem levar a novas pistas que ajudem a deter a doença de Chagas, por meio de medicamentos mais eficazes que os empregados atualmente. Difícil de ser diagnosticada, por permanecer silenciosa durante décadas (em 60% dos casos, as pessoas não manifestam sintomas da infecção), a doença de Chagas pode ocasionar alterações no funcionamento do coração e inflamações no estômago, no esôfago e no intestino – é quando se muda a abordagem terapêutica e, em vez de combater o parasita, os médicos tratam os sintomas, às vezes com a colocação de marcapasso para evitar a morte dos indivíduos infectados.

**Estoques estratégicos** - Os estudos do IBMP resultam da análise simultânea de 4.200 genes depositados em uma lâmina de vidro menor que uma caixa de fósforos – um biochip, provavelmente o primeiro com genes de tripanossomos feito no Brasil. O biochip permite uma análise global dos genes envolvidos na produção de proteínas. Esse processo começa no núcleo da célula, onde está o DNA e termina no citoplasma, uma bolsa gelatinosa que envolve o núcleo.

Os pesquisadores descobriram por meio do biochip que ganhar tempo na produção de proteínas de defesa não é o único artifício de sobrevivência do protozoário. A análise dos genes revelou também que o *Trypanosoma* modifica o perfil dos genes acionados pelas células infectadas do hospedeiro mamífero. Comparações entre células de camundongos infectados e sadios indicaram que ao menos 370 genes são ativados e outros 120 acionados durante a infecção, resultando em danos para o coração, o estômago e o esôfago.