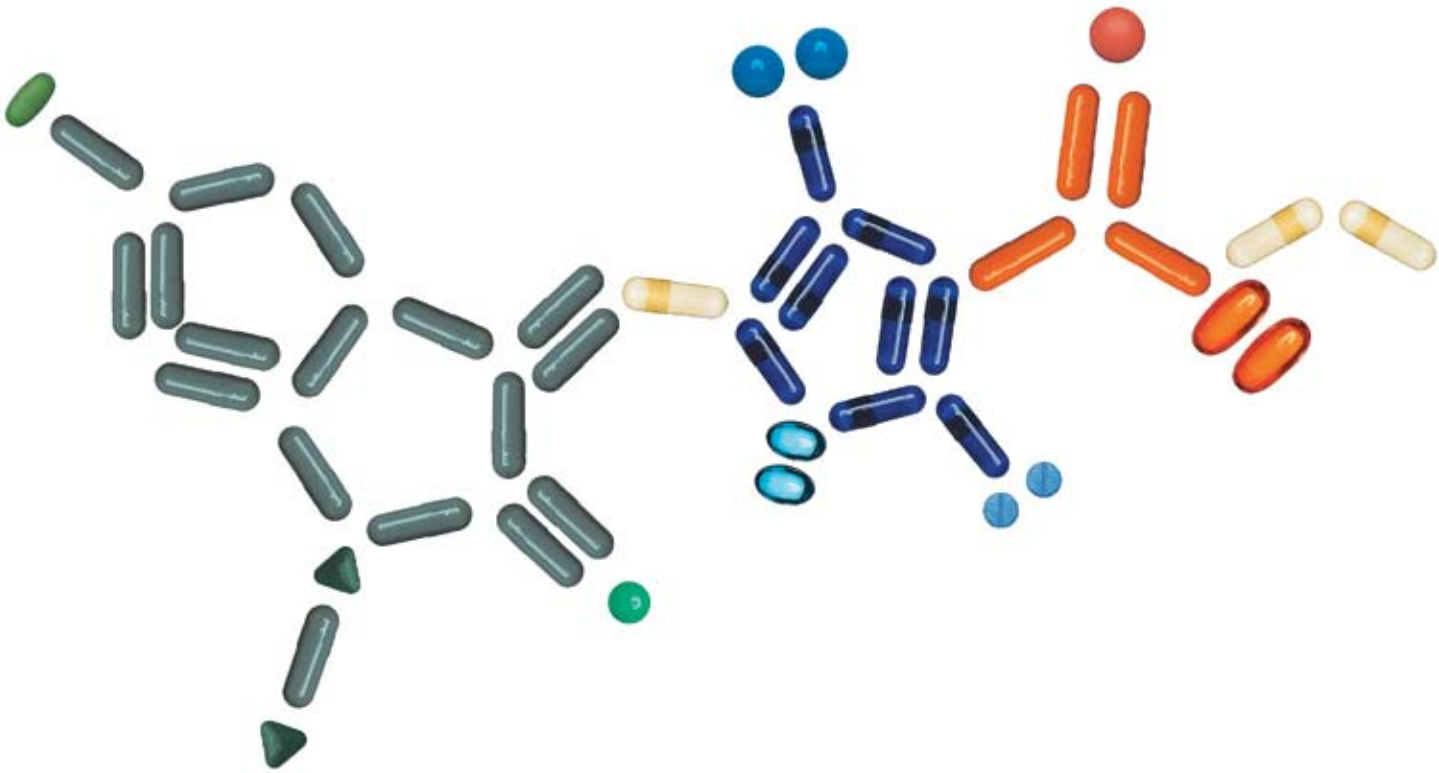
Medicina é feita de moléculas

Componentes químicos estão por trás de doenças, diagnósticos e tratamentos

Maria Guimarães

No dia 8 de junho, quem foi às palestras do ciclo que celebra o Ano Internacional da Química viu uma medicina sob um ângulo bastante diferente do habitual. Em vez de partir do paciente e de seus sintomas, a química medicinal se concentra nas moléculas por trás da doença e da cura. Garantia de uma visão ampla foi o trio de palestrantes coordenado pela química Heloisa Beraldo, da Universidade Federal de Minas Gerais. A geneticista Silvia Rogatto, da Faculdade de Medicina do *campus* de Botucatu da Universidade Estadual Paulista (Unesp), mostrou como a genética (e genes são moléculas) está por trás do câncer de pênis e como ela pode contribuir para o diagnóstico. Os químicos Luiz Carlos Dias, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), e Eliezer J. Barreiro, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), frisaram o protagonismo da química na busca por novos fármacos e o papel que a pesquisa brasileira pode ter nesse desenvolvimento. Iniciativa da FAPESP e da Sociedade Brasileira de

FOTO CHRISTINE BALDERAS / GETTY IMAGES



Química, o ciclo de conferências continua até novembro, cada mês com um tema diferente que será relatado neste espaço.

Começar o encontro pela genética foi pertinente: segundo Barreiro (o pai da química medicinal no Brasil, segundo Heloisa), a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA) foi a descoberta mais brilhante da história da ciência. O achado, que rendeu o Prêmio Nobel em 1962 ao físico Francis Crick, ao biólogo James Watson e ao médico Maurice Wilkins, é o que hoje permite a Silvia Rogatto entender melhor o câncer de pênis – uma doença de países pobres, explicou ela. Esse tipo de câncer é raro em países ricos e, no Brasil, mais comum nas regiões Norte e Nordeste (onde afeta 5,3% e 5,7% da população masculina, respectivamente) do que no Sudeste (1,2%). A geneticista mostrou parte da explicação: o papilomavírus humano (HPV) está presente em uma parte importante dos pacientes com câncer de pênis – entre 36 pacientes avaliados na cidade de São Paulo por um estudo de seu laboratório, 42% também estavam infectados pelo vírus. O HPV é um fator importante no desenvolvimento de câncer de cérvix uterino e de orofaringe, e há tempos se vinha discutindo a importância de vacinar também os homens contra o vírus (*ver* Pesquisa FAPESP *nº 157*) – questão que avançou quando em maio deste ano a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o uso da vacina no sexo masculino.

A decisão é bem-vinda, já que a pesquisa indica que a associação entre o vírus e a vacina não é casual. Silvia mostrou que o HPV interfere diretamente no controle da proliferação celular e faz com que as células se multipliquem de forma descontrolada, quando partes do material genético do vírus se inserem no DNA da pessoa infectada. Como o HPV é sexualmente transmitido, as regiões mais atacadas são o pênis, os órgãos genitais femininos e a região da boca e garganta (ou orofaringe), como consequência de sexo oral, por exemplo.

Os estudos do grupo de Silvia vêm revelando que algumas alterações no genoma humano são típicas dos tumores, sugerindo que elas têm um papel crítico na instalação do câncer. Mais importante ainda, a geneticista mostrou que é essencial determinar a presença ou não do HPV para traçar o curso de tratamento. Os pacientes com câncer de pênis infectados pelo vírus têm uma sobrevida mais longa do que aqueles que não têm o HPV. São na prática doenças distintas, e se sabe menos sobre a versão do câncer de pênis não associada ao vírus. Além disso, a expectativa de vida se reduz com maior número de alterações no DNA tumoral. "O perfil genômico nos dá uma

> "O perfil genômico dá uma ideia da evolução do paciente", afirma Silvia

ideia da evolução do paciente e pode ser usado como marcador da doença", disse a pesquisadora, cujo laboratório está catalogando esses marcadores, alguns como alvos terapêuticos.

Sem ficar na listagem de genes, a investigação do grupo da Unesp e do Hospital AC Camargo identificou redes gênicas – genes que influenciam uns aos outros e funcionam de forma coordenada – relacionadas às doenças estudadas e à resposta imunológica e inflamatória. Em conjunto, os resultados deixam clara a importância de se caracterizar geneticamente o paciente para tratá-lo e prever o curso da doença. "Os critérios para tratamento dos pacientes com câncer não consideram sua individualidade genética."

Silvia e sua equipe continuam a se aprofundar na compreensão de como o câncer, o vírus e o genoma interagem: estão procurando entender o papel dos micro-RNAs na regulação do funcionamento dos genes e de efeitos conhecidos como epigenéticos, em que a sequência genética não é alterada, embora compostos químicos ligados ao DNA afetem sua atividade num processo conhecido como metilação, a inserção de um grupo metila (CH_3) numa das bases do DNA. "Encontramos uma via metabólica com quase todos os genes alterados por metilação. É impressionante", comentou a pesquisadora.

A preocupação de Silvia não está limitada a esse tipo de câncer. "Se a relação com o HPV vale para o pênis, também deve ser importante para a região da orofaringe, e é preciso alertar os jovens para evitar a doença." O foco nos jovens se deve ao maior risco de transmissão do HPV com maior número de parceiros sexuais. A prevenção é essencial, visto o fracasso até agora, segundo a geneticista, em obter fármacos efetivos contra a doença.

Novos medicamentos - Encontrar a base para novos fármacos é justamente o que ocupa Luiz Carlos Dias, da Unicamp. "Por volta de 80% dos fármacos têm origem sintética", mostrou. A aspirina, um dos medicamentos mais vendidos no mundo, é totalmente sintética. A atorvastatina, usada para controle do colesterol e, segundo ele, o "maior *blockbuster* da indústria farmacêutica", é uma substância sintética desenvolvida a partir de uma molécula natural. A produção desses fármacos fica a cargo das potências da indústria farmacêutica, mas o pesquisador ressaltou a posição central da pesquisa científica: "São os químicos medicinais que dão informações para a produção dessas moléculas por meio de estratégias de síntese orgânica".

A ideia não é apenas encontrar novos compostos para combater doenças que carecem de tratamento, mas também aprimorar o que já existe: reduzir o uso de solventes, o gasto de energia e a produção de resíduos durante o processo de fabricação. Um exemplo é a migrastatina, substância inicialmente isolada da bactéria *Streptomyces platensis*, que inibe o processo de metástase. "A molécula sintética que desenvolvemos em nosso laboratório é mais potente do que a natural", contou Dias.

Ele vem procurando substâncias terapêuticas contra moléstias negligenciadas, como a doença de Chagas. Como parte do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos (INCT-Inofar), coordenado por Eliezer J. Barreiro, da UFRJ, Dias participa de projetos concentrados em produzir princípios ativos de medicamentos cuja patente está prestes a expirar. Um importante sucesso recente foi conseguir sintetizar a atorvastatina por uma rota inédita, diferente da que já era conhecida – feito que pode ser visto como uma melhoria em relação ao processo usado até agora. "Precisamos de uma interação cada vez maior entre governo, indústria e universidade", ponderou, invocando a Índia e a China como exemplos de países que investiram em ser independentes na produção de fármacos. "Para o Brasil, ainda é mais fácil comprar da Índia e da China, apesar do baixo controle de qualidade no produção desses insumos e da possibilidade de degradação durante o transpor-

FOTOS EDUARDO CESAR

Silvia Rogatto, Luiz Carlos Dias e Eliezer J. Barreiro na FAPESP

"Precisamos inventar moléculas que sejam mensageiras da saúde", diz Barreiro

te, exigindo etapas de purificação antes de serem embalados para distribuição."

O "caminho das Índias dos fármacos" também faz parte das preocupações de Barreiro. "Precisamos resolver a dependência das importações de fármacos, medicamentos e adjuvantes farmacotécnicos", afirmou. E é nesse sentido que o INCT-Inofar atua. "Temos a responsabilidade de inventar moléculas que possam ser mensageiras da saúde."

Para isso, ele ressalta que o químico medicinal, artífice de uma infinidade de elementos, precisa dominar as condições interdisciplinares que caracterizam a atividade científica. Assim como aconteceu na descoberta da estrutura do DNA, que envolveu um físico, um biólogo e um médico, o químico medicinal carioca salientou que as conquistas científicas mais importantes da história surgiram do encontro de disciplinas. Mais do que isso, é preciso aliar a criatividade à inovação. "Métodos antigos talvez permitam descobrir, hoje, o seis, depois de se ter o meia dúzia", provocou. O ambiente propício para essa criatividade, a seu ver, está na universidade, e não nos bem-equipados grandes laboratórios farmacêuticos – que Barreiro avalia passarem por uma crise de criatividade, revelada pelo desenvolvimento de parcos novos compostos nos últimos anos, embora tenham tecnologia de ponta à disposição. Reunir cabeças e tecnologia é a grande vocação do Inofar, por meio da integração de profissionais com enfoques e formações diferentes.

Além de científico, o assunto é também político, como já tinham mostrado Silvia e Dias com seus estudos sobre doenças que acometem sobretudo as regiões menos abastadas do planeta. "Num país como o nosso, o químico medicinal precisa ter clareza de sua importância; a pesquisa não tem ideologia, mas seu impacto social é importante", afirmou Barreiro, longe de considerar a observação como um percalço. "A capacidade científica do país autoriza nossa soberania na área dos fármacos."

Com um posicionamento na produção científica mundial que vem melhorando, um bom avanço na geração do conhecimento, na divulgação de ciência, na inovação tecnológica e no setor empresarial – todos concatenados –, o coordenador do INCT-Inofar avalia que o Brasil está no caminho correto. Mais um motivo para festejar a presença dos jovens estudantes do Instituto Técnico de Barueri, cidade nos arredores da capital paulista, que lotaram o auditório: a importância da formação de novos profissionais conscientes do desafio foi mencionada por todos os palestrantes. "Os químicos medicinais lidam com uma infinidade de peças; é preciso persistir, perseguir e conseguir", concluiu Barreiro. ■