

Ataque mais seletivo

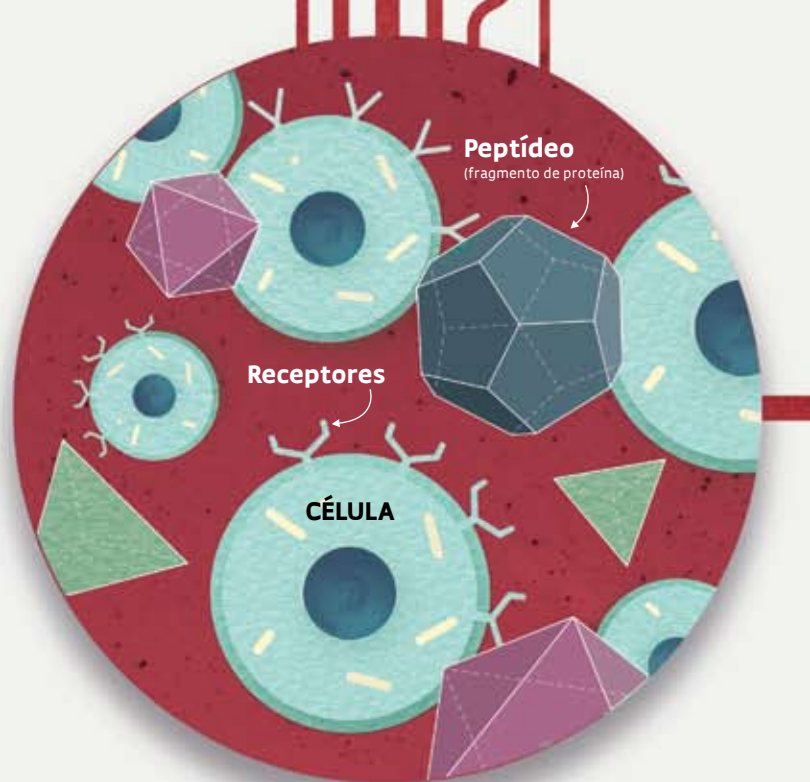
Drogas guiadas pelos vasos sanguíneos fazem macacos emagrecer e podem ser uma forma seletiva de tratar tumores

TEXTO **Marcos Pivetta** INFOGRÁFICO **Drüm**

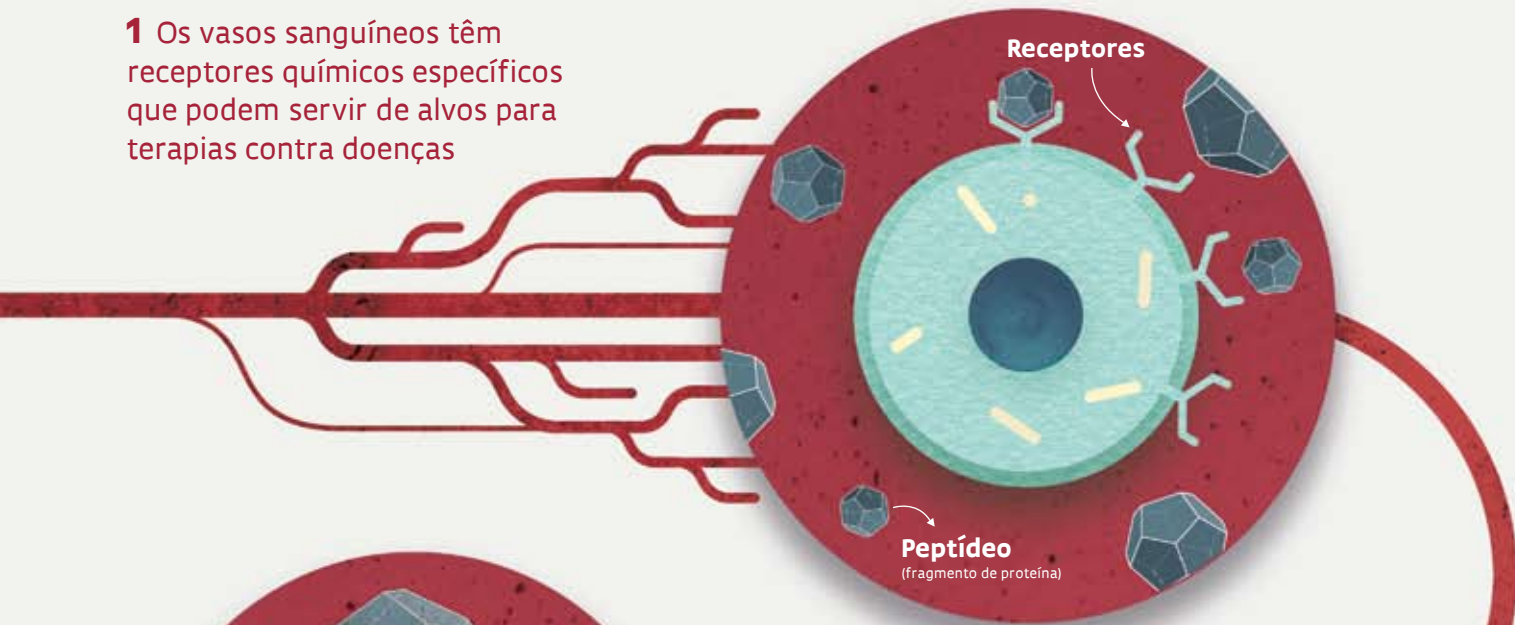
Há cerca de 10 anos, o casal de cientistas brasileiros Renata Pasqualini e Wadih Arap começou a investir pesadamente numa linha de pesquisa contra o câncer com potencial, ao menos em teoria, de gerar drogas com alto grau de especificidade, letais apenas para as células dos tumores. A ideia da bióloga molecular e do médico pesquisador, que chefiam conjuntamente um laboratório no prestigiado MD Anderson Cancer Center, da Universidade do Texas, em Houston, era explorar uma característica vascular dos tumores (e de outros problemas de saúde) para desenhar tratamentos e formas de diagnóstico mais seletivos. O câncer faz surgir vasos sanguíneos na hora e no lugar errados que têm uma assinatura química única, uma espécie de CEP molecular particular e diferente do apresentado por células sadias desse mesmo tecido. Se for possível então mapear o endereço químico de cada tipo de tumor e desenvolver proteínas-carceiros capazes de levar uma encomenda explosiva somente para os vasos que alimentam as células indesejadas, a possibilidade de construir drogas a partir das

peculiaridades do sistema vascular pode ser testada na prática.

Renata e Wadih publicaram recentemente dois artigos em importantes revistas científicas nos quais relataram resultados há pouco obtidos com essa abordagem. Embora não fosse um estudo sobre câncer, a área central de atuação da dupla, um dos trabalhos recebeu extensa cobertura da imprensa mundial por sinalizar uma possível nova forma de combater uma das epidemias mais associadas à vida moderna: a obesidade. Na edição de 9 de novembro da *Science Translational Medicine (STM)*, os pesquisadores relataram que um grupo de 10 macacos rhesus obesos perdera, em média, 11% do peso depois de submetidos durante quatro semanas a um tratamento com uma droga chamada adipotídeo. Aparentemente o candidato a remédio não provocou maiores efeitos adversos nos primatas. “Essa é uma descoberta potencialmente importante, visto que a ocorrência de efeitos colaterais desagradáveis limita o uso das drogas aprovadas que reduzem a absorção de gordura nos intestinos”, diz Renata.



1 Os vasos sanguíneos têm receptores químicos específicos que podem servir de alvos para terapias contra doenças

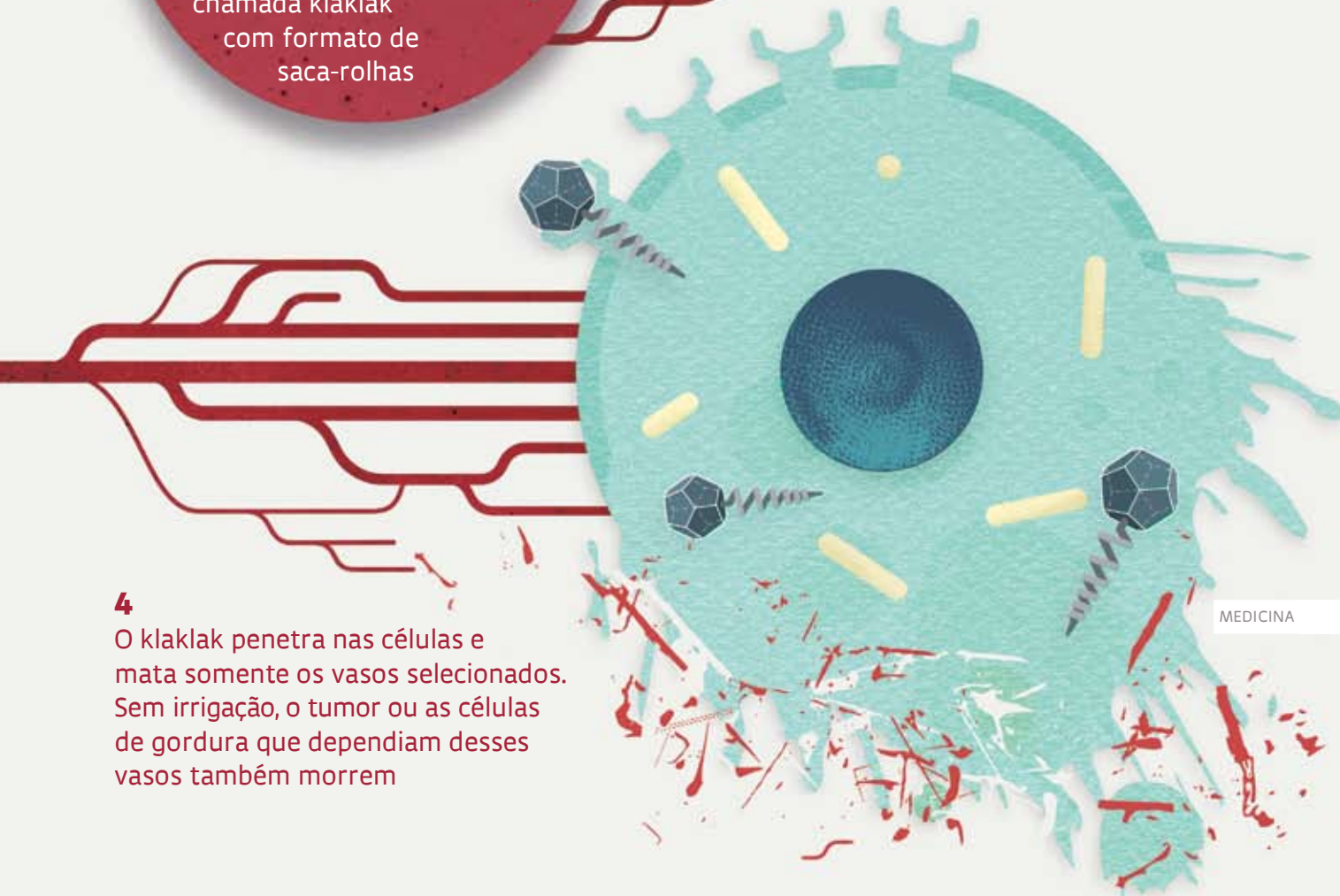


2 Uma possível droga é desenhada a partir de um peptídeo capaz de se ligar apenas nos vasos que irrigam o tecido a ser atacado

3 Além do peptídeo, a droga é composta por uma molécula chamada klaklak com formato de saca-rolhas



4 O klaklak penetra nas células e mata somente os vasos selecionados. Sem irrigação, o tumor ou as células de gordura que dependiam desses vasos também morrem



O segundo estudo saiu em 15 de novembro na versão impressa da revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. É um artigo de menor apelo para o grande público, mas fundamental para a tarefa de construir um mapa com o CEP molecular dos vasos sanguíneos que irrigam cada tipo de tecido do corpo humano, desafio a que o grupo de Renata e Wadih vem se dedicando nos últimos anos. No trabalho, quatro CEPs moleculares foram identificados a partir da biópsia de tecidos de três pacientes com câncer. Dois endereços vasculares são comuns a tecidos de vários órgãos; um leva especificamente a metástases de câncer da próstata encontradas na medula óssea; e outro se liga às células de tecido adiposo branco, nome técnico do perigoso tipo de gordura que se acumula ao redor do estômago e debaixo da pele. “Esse estudo faz parte dos trabalhos de nosso laboratório para mostrar que os vasos sanguíneos são mais do que um “encanamento” ubíquo e uniforme a serviço do sistema circulatório”, afirma Wadih. “Vamos usar esses novos ‘endereços vasculares’ para desenvolver drogas contra câncer e obesidade ou novas metodologias para direcionar drogas e diminuir efeitos colaterais”, comenta a brasileira Fernanda Staquicini, pesquisa-

dora do MD Anderson e primeira autora do trabalho na *PNAS*. Além do casal de cientistas e de Fernanda, mais quatro brasileiros assinam o artigo.

CARTA-BOMBA

Desenhada pelos brasileiros, a droga testada nos macacos é formada pela junção de duas moléculas. A primeira é um fragmento de uma proteína, tecnicamente denominado peptídeo, que se liga especificamente ao receptor proibitina, um CEP químico encontrado na superfície das células dos vasos sanguíneos dos tecidos gordurosos. A segunda é uma estrutura com formato em espiral, de saca-rolhas, chamada klaklak, que penetra nas células dos vasos sanguíneos e provoca seletivamente a morte dessas estruturas que irrigam as células adiposas. O klaklak ataca as mitocôndrias, a usina de energia das células. Sem vasos para lhes fornecer os nu-

trientes, as próprias células de gordura morrem. Retomando a analogia postal, uma molécula faz o papel de carteiro, de encontrar o endereço desejado, e a outra é a carta-bomba em si.

Os resultados do trabalho com o adipotídeo nos macacos rhesus obesos foram animadores e confirmam os dados obtidos num estudo semelhante feito com roedores em 2004. Além de os primatas terem perdido pouco mais de um décimo do peso total, imagens de res-

sonância magnética mostraram que houve uma redução de 27% da temida gordura abdominal ao final dos 28 dias de uso da droga. A resistência à insulina, um fator de risco ao diabetes, diminuiu em 50% nos animais. Não foram verificadas alterações de comportamento nos macacos, que continuaram interagindo com os tratadores e não apresentaram sinais de náusea ou aversão a comida. “Os principais efeitos colaterais foram nos rins”, diz Renata. “Mas eles dependem da dose da droga empregada, já eram previstos e são reversíveis.” Quando deixam de tomar o adipotídeo, seus efeitos positivos e negativos desaparecem. A droga não produziu alterações de peso em macacos magros, indicativo de que o composto ataca somente os vasos sanguíneos do tecido adiposo.

É interessante notar que o trabalho com os macacos gordinhos tem implicações diretas com a linha central de pesquisa do casal de brasileiros. “A obesidade é um grande fator de risco para o desenvolvimento de câncer e tem mais ou menos o mesmo peso do que fumar”, afirma Wadih. “Sob qualquer ângulo, os pacientes obesos com câncer reagem pior à cirurgia e ao tratamento com rádio ou quimioterapia. Mas, assim como o tabagismo, a obesidade é potencialmente reversível.” O próximo passo

“A obesidade é um fator de risco para o câncer com um peso tão grande quanto fumar”, diz Wadih Arap

Casal Wadih Arap e Renata Pasqualini: desenvolver drogas é um processo complexo e demorado



será testar o adipotídeo em indivíduos obesos com câncer de próstata, um experimento clínico que está sendo preparado pela equipe do MD Anderson Cancer Center. Os pacientes vão receber a droga diariamente por quatro semanas e será averiguado se a perda de massa corporal e a diminuição dos riscos associados à obesidade trarão benefícios também para o controle do tumor.

Para Lício Velloso, médico da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) especializado no estudo da obesidade, o artigo científico de Renata e Wadih que mostra os efeitos da droga adipotídeo em macacos rhesus acima do peso é um trabalho muito bom e interessante. “Apesar de extremamente promissor para o tratamento da obesidade, esse tipo de abordagem (não necessariamente essa droga) deve ser submetido a um escrutínio importante para investigar o destino da gordura”, afirma Velloso. “Se há uma redução da massa no tecido adiposo, é importante saber para onde está sendo desviado o fluxo de lipídeos (gorduras) que deveria ser armazenado naquele tecido”, diz Velloso.

Segundo o pesquisador da Unicamp, existe a possibilidade de que tais lipídeos estejam se alojando no fígado, elevando o risco de esteatose hepática, cirrose e câncer no órgão. Uma segunda hipótese é de que a gordura tenha migrado para as paredes das artérias, onde poderia causar o entupimento do sistema circulatório e talvez desencadear um infarto do miocárdio ou um derrame cerebral. Indivíduos afetados pela doença chamada lipodistrofia, que é causada por uma mutação espontânea num gene, não possuem tecido adiposo. Entretanto, o estudo da STM não demonstrou aumento no armazenamento de lipídeos no fígado ou na parede de artérias. A droga adipotídeo não teve esse efeito indesejável. Renata e Wadih acrescentam que examinaram a circulação, as fezes e mais de 40 tecidos de macacos que receberam o remédio e não constataram acúmulo de gorduras.

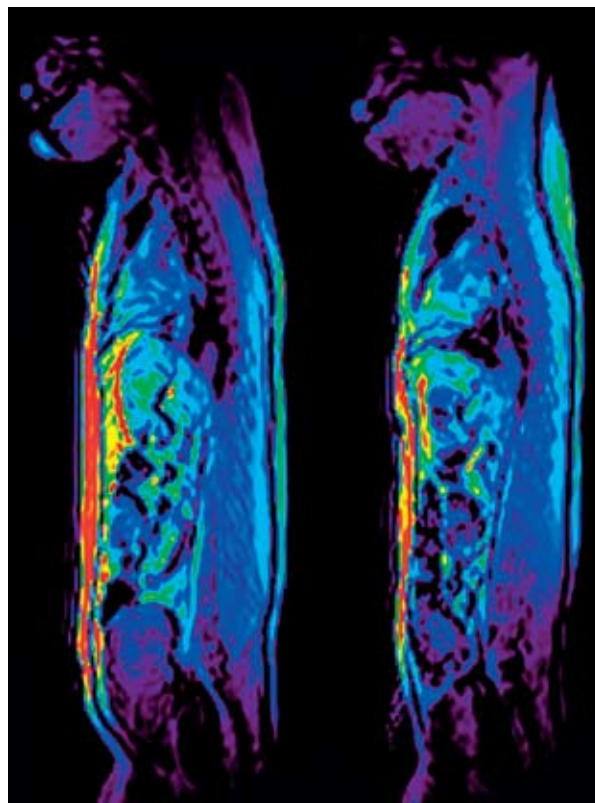
MAIS DE 130 PATENTES

Renata e Wadih são cautelosos quando perguntados se a metodologia de caçar CEPs vasculares para usá-los como alvos de novas terapias pode levar à cura do câncer ou mesmo da obesidade. “Não sabemos quando teremos todas as respostas”, pondera a bióloga molecular.

“Desenvolver drogas é algo complexo e demorado.” Para descobrir os peptídeos mais eficientes no trabalho de levar o mortal klaklak para as células de vasos sanguíneos que serão o alvo do ataque, os pesquisadores usam uma técnica denominada *phage display*. Grosso modo, o método consiste em injetar num organismo bilhões de partículas de um vírus que ataca apenas bactérias, os fagos. Cada vírus carrega em seu genoma trechos de DNA distintos que codificam peptídeos particulares. A afinidade entre esses peptídeos e proteínas dos vasos de cada tipo de tecido determina a distribuição dos fagos no organismo.

O sequenciamento do DNA dos fagos permite então identificar peptídeos que se ligam apenas a certos tecidos, como os vasos dos tecidos gordurosos ou de tumores. “Com as técnicas mais modernas da genômica, conseguimos sequenciar em larga escala o DNA de fagos encontrados em vários tecidos e descobrir mais peptídeos de interesse”, comenta Emmanuel Dias-Neto, chefe do Laboratório de Genômica Médica do Hospital A.C. Camargo de São Paulo, que também participou do trabalho na PNAS.

Vários grupos no mundo estão usando os peptídeos obtidos pelo casal de brasileiros. Na Itália, Angelo Corti, da Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, de Milão, fez estudos em animais com o peptídeo NGR como transportador da molécula TNE, que danifica os vasos sanguíneos dos tumores. Agora a droga está sendo testada em pacientes pela empresa Molmed. Na Alemanha também há estudos similares. Na Universidade de São Paulo, o bioquímico Ricardo Giordano, que passou 10 anos no MD Anderson, está testando em roedores uma droga contra uma deficiência de visão conhecida como retinopatia da prematuridade



Ressonância magnética de macaco rhesus antes (à esq.) e depois do tratamento com a nova droga. O vermelho indica as células de gordura

baseada num peptídeo formulado no Texas (ver reportagem de Pesquisa FAPESP nº 173, de julho de 2010).

Renata, Wadih e o MD Anderson detêm mais de 130 patentes referentes a moléculas descobertas por sua abordagem inovadora, inclusive a do adipotídeo, já licenciada pela empresa Ablaris, com a qual o casal de pesquisadores tem relações comerciais. Quando se contabilizam 99% das patentes pedidas nos Estados Unidos desde 1946, Renata figura entre os 400 nomes mais importantes da lista. Em breve, deve ser publicado um novo estudo do casal com um peptídeo que foi testado em pacientes com câncer de próstata. “Já encontramos centenas de CEPs vasculares e cada dia descobrimos mais”, diz Renata. ■

Artigos científicos

1. STAQUICINI, F.I. *et al.* Vascular ligand-receptor mapping by direct combinatorial selection in cancer patients. **PNAS**. v. 108, n. 46, p. 18.637-42. 15 nov. 2011.
2. BARNHART, K.F. *et al.* A peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys. **Science Translational Medicine**. v. 3, n. 108, p. 108-12. 9 nov. 2011.