

# Proteína antitumoral

Encontrada na glândula salivar do carrapato-estrela, molécula combate células cancerígenas e preserva saudias

Dinorah Ereno



Carrapato-estrela: alimentação garantida por mecanismo na saliva que impede coagulação do sangue

Uma proteína encontrada na glândula salivar do carrapato-estrela (*Amblyomma cajennense*) mostrou em testes promissora atividade antitumoral e anticoagulante. O achado foi feito pelo grupo de pesquisa coordenado pela professora Ana Marisa Chudzinski-Tavassi, diretora do laboratório de Bioquímica do Instituto Butantan e integrante do programa Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) da FAPESP. “A proteína, chamada Amblyomin-X, mata apenas as células tumorais, sem oferecer risco para as saudáveis”, diz Ana Marisa. Os pesquisadores mapearam como se dá a morte das células e os mecanismos envolvidos na ação. A proteína Amblyomin-X inibe a atividade do proteassoma, um complexo enzimático que tem por função eliminar proteínas indesejáveis a fim de manter a integridade celular. “Estudamos o modo de atuação da proteína para induzir à morte programada das células, processo conhecido como apoptose.”

Os próximos passos são os testes pré-clínicos, que serão realizados por duas empresas brasileiras seguindo padrões internacionais para avaliar, por exemplo, a toxicidade da proteína recombinante e qual a dose que poderá ser usada para tratamento em pacientes. Essa fase está prevista para durar cerca de oito meses. “Se tudo correr de acordo com o previsto, os testes em pessoas serão liberados após essa etapa”, diz Fernando de Castro Marques, presidente da União Química, empresa farmacêutica parceira da pesquisa. A expectativa é que um possível medicamento tenha como foco, além do melanoma, o câncer de pâncreas e o renal. “A ação no câncer de pâncreas é o que mais nos interessa, porque não existe tratamento medicamentoso atualmente para esse tipo de tumor”, ressalta. Em outubro, pesquisadores do Butantan, representantes da empresa e da FAPESP estiveram na Agência Nacional de Vi-

gilância Sanitária (Anvisa) para tratar das etapas necessárias para o registro do produto. As três partes são detentoras da patente da nova molécula. A previsão é que até o início de 2015 uma nova fábrica seja construída em Brasília, onde a União Química tem um polo industrial, para produção da nova molécula.

As pesquisas começaram em 2000 com a bióloga Simone Simons, que estudava carrapatos. “Como eles são hematófagos e precisam deixar o sangue sem coagular para poderem se alimentar, decidimos estudar o mecanismo de anticoagulação promovido pela saliva do carrapato-estrela”, diz Ana Marisa, que trabalha também com uma linha de pesquisa em anticoagulantes presentes em sanguessugas. A dificuldade de caracterização bioquímica dos componentes da saliva do ácaro fez com que os pesquisadores optassem pela via de análise dos genes expressos na glândula salivar. “Foram analisados mais de 2 mil genes para ver se existia algum que pudesse traduzir uma proteína inibidora do fator X (10) da coagulação, essencial para a formação da trombina, enzima-chave para esse processo.” A tradução é o processo de síntese ou fabricação de proteínas.

#### INIBIDOR PLASMÁTICO

As indústrias farmacêuticas, segundo Ana Marisa, estão em busca de um medicamento anticoagulante novo que tem como alvo o fator X, que possa diminuir o tempo laboratorial necessário para uma terapia convencional de anticoagulação. “Identificamos um clone que poderia ser utilizado para produzir uma molécula com atividade inibitória do fator X”, relata. A partir desse clone foi produzida a proteína recombinante, utilizando um sistema de expressão em bactéria, e a análise da sua atividade no sangue comprovou sua eficiência como anticoagulante. A caracterização bioquímica e estrutural da proteína obtida revelou semelhanças

## "A ação no câncer de pâncreas é o que mais nos interessa", diz Fernando de Castro Marques, da União Química

com um inibidor plasmático chamado TFPI, que ajuda a controlar a coagulação. “Na literatura científica já estava sendo discutido o papel desse inibidor na proliferação de células.” Por isso os pesquisadores decidiram testar a proteína recombinante em células presentes nos vasos sanguíneos e também em culturas de células tumorais. “Ficamos surpresos com os resultados porque o tratamento com a proteína manteve intactas as células normais, mas matou as tumorais”, relata. Diante disso, o foco da pesquisa foi ampliado para a atividade seletiva da nova molécula contra células tumorais.

O próximo passo foi testar a proteína recombinante *in vivo*. Os testes foram feitos em dois grupos de camundongos com melanoma, o tipo mais grave de câncer de pele. Os animais que não foram tratados desenvolveram tumor e morreram em cerca de um mês. No grupo que recebeu a proteína durante 42 dias, o melanoma desapareceu. No início dos anos 2000, o Centro de Toxinologia Aplicada instalado no Instituto Butantan já era um dos 10 Cepids criados pela FAPESP e mantinha uma parceria com os Laboratórios Biolab-Sanus, União Qui-

mica e Biosintética. A União Química interessou-se pela nova molécula e fez os depósitos de patente no Brasil, com extensão para Europa, Ásia e Estados Unidos. E não parou nisso: “Contratamos uma empresa de biotecnologia nos Estados Unidos para, por meio de engenharia genética, construir um gene sintético e um novo sistema de expressão da molécula que aumentassem o rendimento na produção”, diz Castro Marques.

O projeto que teve início em 2000, mas só começou a ser direcionado para um antitumoral em 2005, reúne hoje um grupo de oito pesquisadores do laboratório de Bioquímica, além de colaboradores da Universidade de São Paulo (USP), como o professor de oncologia Roger Chammas, o médico especialista em pâncreas José Jukemura, ambos da Faculdade de Medicina, e o professor Eduardo Reis, do Instituto de Química, que atua em genômica e biologia molecular. Selecionado pelo Fundo Tecnológico (Funtec) do Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social (BNDES), o projeto vai receber R\$ 18 milhões que serão destinados para o Instituto Butantan e o Instituto de Pesquisas Tecnológicas (IPT) traçarem uma rota de produção da proteína recombinante de forma escalonada e fazerem uma análise econômica para instalação de uma fábrica destinada à produção industrial da molécula. ■

#### Projetos

**1.** Centro de Toxinologia Aplicada; **2.** Mecanismos de ação do Amblyomin-X em diferentes linhagens celulares normais e tumorais – n° 2005/50560-6; **3.** Avaliação do mecanismo de ação pró-apoptótica do Amblyomin-X – n° 2010/52669-3.

**Modalidades:** **1.** Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid); **2 e 3.** Auxílio Regular a Projeto de Pesquisa. **Coordenadores:** **1.** Hugo Armelin – Instituto Butantan; **2 e 3.** Ana Marisa Chudzinski Tavassi – Instituto Butantan. **Investimento:** **1.** R\$ 1 milhão por ano para todo o Cepid (FAPESP); **2.** R\$ 227.833,93 (FAPESP); **3.** R\$ 249.786,30 (FAPESP).