

Para sair do esquecimento

Pesquisadores discutem parcerias na busca de remédios contra doenças que atraem pouco interesse das indústrias farmacêuticas

Pesquisadores de vários países reuniram-se nos dias 13 e 14 de novembro, na sede da FAPESP, para discutir possibilidades de cooperação no desenvolvimento e oferta de novos tratamentos para as chamadas doenças negligenciadas, aquelas que atraem escasso interesse das indústrias farmacêuticas por atingirem principalmente populações e países pobres, tais como a doença de Chagas, a leishmaniose visceral, a malária e a tripanossomíase humana africana (doença do sono). Organizado em conjunto com a Royal Society of Chemistry (RSC), do Reino Unido, e as organizações internacionais Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas (DNDi, na sigla em inglês) e Medicines for Malaria Venture (MMV), o encontro mostrou que o Brasil tem competências, especialmente nas áreas de química orgânica e biologia molecular, para ajudar a encontrar novos medicamentos – embora ainda sejam raros no país articulação entre grupos de pesquisa e estímulos para colaborações

internacionais nessa área. “O evento nos ajudou a entender como o Brasil pode ser incluído em grandes estudos de doenças negligenciadas. Temos interesse em estreitar essa relação, porque o país tem uma comunidade forte na área de química e muitas doenças tratadas na reunião são endêmicas aqui”, disse Alejandra Palermo, gerente de inovação da RSC.

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças negligenciadas atingem cerca de um bilhão de pessoas no mundo. Das 17 moléstias desse tipo listadas pela OMS, 14 estão presentes no Brasil. No ano passado, a RSC firmou um acordo com as duas entidades internacionais, ambas com sede na Suíça, com o objetivo de desenvolver novos fármacos. A entidade britânica tem oferecido acesso a uma rede de colaboração na área de química orgânica e a *softwares* que facilitam a troca de conhecimento. Segundo Alejandra, muitos trabalhos apresentados por pesquisadores brasileiros podem continuar sendo conduzidos com a orientação e parceria das duas organizações interna-

cionais, cuja missão é desenvolver fármacos que sejam acessíveis aos mais pobres.

Uma iniciativa já em curso envolve o Laboratório de Química Orgânica Sintética da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), com o qual a DNDi mantém um programa inédito na América Latina intitulado Lead Optimization Latin America (Lola). “O objetivo é aprimorar e testar compostos químicos *in vivo* contra Chagas e leishmaniose”, disse Luiz Carlos Dias, coordenador do laboratório na Unicamp. Segundo ele, o trabalho em rede, promovido pela organização internacional, possibilita que uma mesma molécula possa ser testada sob diferentes aspectos em outros países, acelerando o processo rumo à produção de um medicamento. Na última década, a entidade global conseguiu disponibilizar dois novos tratamentos para malária, um para doença do sono, um para leishmaniose visceral, uma combinação de drogas contra leishmaniose visceral específica para a Ásia e um tratamento pediátrico com dose adaptada para doença de Chagas.



Crianças brincam no igarapé, em Rondônia, num final de tarde, período mais propício para sofrerem picadas do mosquito da malária

No momento, por exemplo, a tarefa de analisar e preparar um novo composto para Chagas foi dividida entre o laboratório da Unicamp, o Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural da USP, coordenado pelo professor Adriano Adricopulo, e o Instituto de Física da USP em São Carlos. O projeto ainda envolve empresas farmacêuticas, entre elas a Abbvie e a Pfizer, e institutos de pesquisa internacionais, como o Swiss Tropical Institute, na Suíça, e a Drug Discovery Unit da Universidade de Dundee, na Austrália, entre outros.

Em outra iniciativa inédita na América Latina, a equipe de Dias coopera com projetos do MMV num programa chamado Brazil Heterocycles, que já sintetizou duas moléculas promissoras para o tratamento da malária. Este projeto conta com colaborações com centros internacionais, entre eles o Imperial College London, a Monash University, da Austrália, a Glaxo Smith Kline, na Espanha, a Astra Zeneca e a Syngene, na Índia.

OBSTÁCULOS

“As etapas mais caras do desenvolvimento de novos fármacos são a descoberta da molécula e os testes pré-clínicos e de toxicidade”, disse Glaucius Oliva, coordenador do Centro de Pesquisa e Inovação em Biodiversidade e Fármacos (CIBFar), um dos Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepid) da FAPESP, envolvido em um dos projetos de síntese molecular coordenados pela equipe de Carlos Dias na Unicamp. “Com o apoio financeiro de grandes organizações globais exatamente nessa fase, a indústria farmacêutica pode entrar posteriormente nas etapas de ensaios clínicos e produção em larga escala. Isso começa a despertar o interesse da indústria farmacêutica em relação às doenças negligenciadas”, disse Oliva, que também é presidente do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Para Oliva, a parceria entre DNDi, MMV e Unicamp deve servir de exemplo para outras iniciativas.



“Precisamos formar uma grande massa crítica na área de química sintética”, diz Vanderlan Bolzani

1 O mosquito *Anopheles gambiae*, vetor da malária

2 Nas imagens tratadas digitalmente, composto extraído de flores fluorescentes atravessa membranas de dois eritrócitos, um deles infectado com plasmódio da malária

branas do parasita da malária. Com essa técnica, a dose do medicamento usual pode ser reduzida. A eficiência do tratamento melhora porque, rastreando o medicamento, poderemos encontrar novos caminhos para levar a droga até o parasita”, afirmou Bastos.

Pesquisas desse tipo podem ter um papel importante para o processo de erradicação de algumas enfermidades. “Melhorando o que já existe, é possível, no curto prazo, aumentar a eficiência de um tratamento”, afirmou Carolina Batista, diretora médica da DNDi na América Latina. Um exemplo citado por ela é o tratamento da doença de Chagas, cujo medicamento mais utilizado é o benzonidazol, criado nos anos 1970.

Entre 2012 e 2013, a DNDi comandou um amplo estudo que comparou o benzonidazol com a E1224, uma nova molécula que se mostrava promissora no combate à doença de Chagas. Embora tivesse apresentado bom desempenho nos testes *in vitro*, a E1224 foi pouco eficiente em testes clínicos com pacientes. Um braço do estudo, contudo, realizado com benzonidazol, comprovou a eficácia do tratamento em pacientes crônicos. Outro estudo publicado este ano, por instituições de pesquisa da Espanha, comprovou que o benzonidazol ainda é o composto mais eficiente para o tratamento de Chagas. “Ainda assim, o benzonidazol causa efeitos colaterais complicados, como alergias e dores de cabeça. Isso mostra que mesmo um medicamento antigo e amplamente usado ainda precisa ser melhorado e pesquisado”, disse Carolina.

Um dos estudos que atualmente avaliavam a ação do benzonidazol envolve o Instituto Dante Pazzanese, em São Pau-

No entanto, ele destaca outros gargalos que a pesquisa brasileira precisa superar para poder contribuir com mais vigor em estudos sobre doenças negligenciadas. Um deles é em relação à farmacocinética, que é o caminho que uma molécula percorre no organismo após sua administração. “O Brasil ainda tem poucas pessoas atuando em toxicologia e em química sintética e medicinal para a criação de novas moléculas”, disse o bioquímico Walter Colli, professor da Universidade de São Paulo (USP) e coordenador adjunto da FAPESP em ciências da vida.

Um grupo de pesquisadores USP, por exemplo, mostrou que por meio da síntese química de compostos naturais é possível melhorar a ação de medicamentos já existentes, enquanto novos fármacos não ficam prontos. Os pesquisadores conseguiram sintetizar uma molécula a partir das betalainas,

pigmentos encontrados em flores fluorescentes e beterrabas. O composto tem a capacidade de atravessar membranas de células animais com facilidade e servir como sondas e marcadores fluorescentes para biologia celular. “A molécula fluorescente poderá ser funcional, atuando como um táxi, que só apagará sua luz quando deixar o medicamento no lugar certo e na hora certa”, explicou Erick Bastos, pesquisador do Instituto de Química da USP e coordenador da pesquisa.

A nova molécula ainda está em fase de testes. Como o desenvolvimento de um novo medicamento e as análises farmacológicas são caras, o grupo de Bastos acredita que o composto possa ser inicialmente usado para melhorar a ação de medicamentos para malária disponíveis no mercado. “Comprovamos por testes *in vitro* que as betalainas sintetizadas em laboratório podem ultrapassar as mem-



lo, a OMS e instituições do Canadá e da Argentina. Foram recrutados mais de 3 mil pacientes de diferentes países e os primeiros resultados serão divulgados em 2015. “Já conseguimos analisar a ação do medicamento em crianças com Chagas, o que nos permitiu concluir que poderíamos diminuir as doses de benzonidazol para elas”, explicou Sérgio Sosa-Estani, diretor do Instituto Nacional de Diagnóstico e Pesquisa em Doença de Chagas de Buenos Aires e membro da DNDi na Argentina.

EXPANSÃO DA PESQUISA

Os participantes do evento destacaram, porém, a necessidade de descobrir novas moléculas capazes de reforçar o combate às doenças negligenciadas. Em 2012, a OMS lançou novas diretrizes para o controle e eliminação dessas doenças até 2020. Segundo a organização, Chagas e leishmaniose impõem desafios enormes. No caso da doença de Chagas, há cerca de 7,6 milhões de pessoas infectadas no mundo atualmente. No entanto, quando são levados em conta os fatores de risco, entre eles condições precárias de habitação em regiões mais carentes, há aproximadamente 100 milhões de pessoas com perigo de contrair a doença apenas na América Latina, conforme dados da DNDi. Segundo o relatório da OMS, apenas 4,3% do total de financiamento para pesquisas em doenças negligenciadas é direcionado para Chagas e leishmaniose.

Para corrigir essa lacuna, o MMV e a DNDi assinaram um acordo em Londres com o objetivo de expandir as pesquisas na área. As instituições recebem doações de governos, empresas e fundações como a de Bill e Melinda Gates. Jeremy Burrows, chefe do departamento de

“Melhorando o que já existe, é possível aumentar a eficiência de um tratamento”, afirma Carolina Batista

descoberta de drogas do MMV, explicou que o objetivo da entidade é elaborar novos compostos para tratar a malária, que atinge anualmente de 80 milhões a 100 milhões de pessoas no mundo. “Já colaboramos com mais de 300 parceiros e com a ajuda da ciência brasileira podemos fazer grandes contribuições no combate à malária”, disse Burrows.

Já a DNDi é fruto de uma parceria entre instituições públicas de pesquisa e parte da indústria farmacêutica. A entidade nasceu com recursos que a organização humanitária Médicos sem Fronteiras ganhou do prêmio Nobel da Paz em 1999 e, hoje, gerencia uma rede com 350 colaborações em 43 países. “Colocamos em contato universidades e indústria que, se trabalhassem sozinhas, não conseguiriam desenvolver novos produtos”, explicou Robert Don, diretor de descobertas e desenvolvimento pré-clínico da DNDi.

Para o químico britânico Simon Campbell, membro da RSC e consultor das duas entidades nos projetos em colaboração com a equipe na Unicamp, a comunidade científica brasileira é reconhecida entre os que pesquisam doenças negligenciadas, além de contar com bons laboratórios e financiamento em nível adequado. Mas ele acredita que o país deve investir mais nas áreas de química sintética e medicinal, como forma de transformar o conhecimento da biologia em novos tratamentos. “Precisamos de tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Uma maneira de acelerar esse processo é trabalhar em colaboração, e por isso contamos com o apoio dos cientistas brasileiros”, disse Campbell.

Essa visão também é compartilhada por Vanderlan Bolzani, professora do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (Unesp). “Precisamos formar uma grande massa crítica na área de química sintética, estimulando pesquisadores mais jovens a trabalhar com a preparação de moléculas que possam contribuir para a erradicação de doenças como malária e doença de Chagas”, afirmou ela. Na abertura do encontro, o diretor científico da FAPESP, Carlos Henrique de Brito Cruz, enfatizou que a realização do *workshop* é uma oportunidade para aproximar diretamente pesquisadores de São Paulo e de outros lugares do mundo, além de duas importantes fundações científicas, a FAPESP e a Royal Society of Chemistry. “As instituições envolvidas têm o interesse de dividir informações de pesquisa, de tal forma que os resultados sejam alcançados mais rapidamente”, disse Brito Cruz. ■ Bruno de Pierro