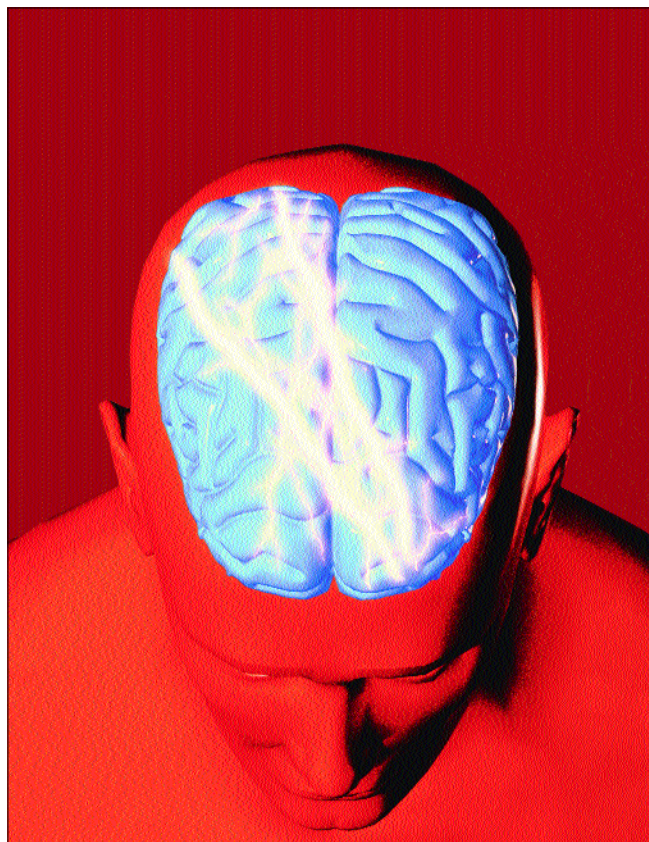


Da pesquisa à patente

Novas vacinas, métodos de diagnóstico e remédios: cientistas no ataque

Em fevereiro de 2001, o endocrinologista Raul Maranhão, diretor do Laboratório de Lípidos do Instituto do Coração (Incor), da Universidade de São Paulo (USP), viu se fechar um ciclo que ele iniciou nos anos 80, quando começou a pesquisar o quilomícron, uma lipoproteína ligada à aterosclerose. Desses primeiros estudos, resultou a criação da partícula LDE (sigla para *low density emulsion*, ou emulsão de baixa densidade), uma lipoproteína artificial que pode ser usada como veículo para medicamentos usados no combate ao câncer. Em 1996, Maranhão obteve a patente internacional da LDE e, em 2001, o Incor firmou um acordo com a iCell Therapeutics Corp, empresa criada por empresários norte-americanos e canadenses, para a comercialização do invento. Pelo acordo, o Incor cede a patente como sua parte no capital e, em troca, tem participação acionária e representação na diretoria da empresa. Há ótimas expectativas em relação à LDE: a partícula tem a capacidade de se ligar a receptores celulares e, assim, pode levar quimioterápicos diretamente ao interior de células cancerígenas, poupando as sadias dos efeitos tóxicos dessas drogas. Mas se esse ciclo pesquisa básica-patente-comercialização está praticamente encerrado, para Maranhão começa um novo. Com o temático *Lipoproteí-*



SPL/STOCK PHOTOS

Lesões cerebrais semelhantes causam doenças diferentes: neurologistas da Unifesp descobrem as razões

nas artificiais na investigação das dislipidemias e no tratamento do câncer, que segue até 2003, Maranhão quer verificar o uso da LDE para testar precocemente distúrbios metabólicos que não aparecem num simples exame de sangue.

Outro resultado direto da pesquisa médica financiada pela FAPESP é a patente do Evasin, nome genérico de um princípio ativo de um protótipo molecular que será utilizado na produção de um medicamento contra hipertensão.

Obtido a partir do veneno da cobra *Bothrops jararaca*, ele foi desenvolvido pelo Centro de Toxinologia Aplicada (CAT), do Instituto Butantan, que é um dos dez Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepids) apoiados pela FAPESP. O Evasin, ou *endogenous vaso-peptidase inhibitor*, será produzido em parceria com um consórcio formado pelos laboratórios brasileiros Biolab-Sanus, Biosintética e União Química. Faltam só os testes clínicos. Ele tem a capacidade de inibir a ação das enzimas angiotensina, ou ACE, e endopeptidase neutra, conhecida como EP, que, em níveis acima dos normais, provocam a hipertensão arterial.

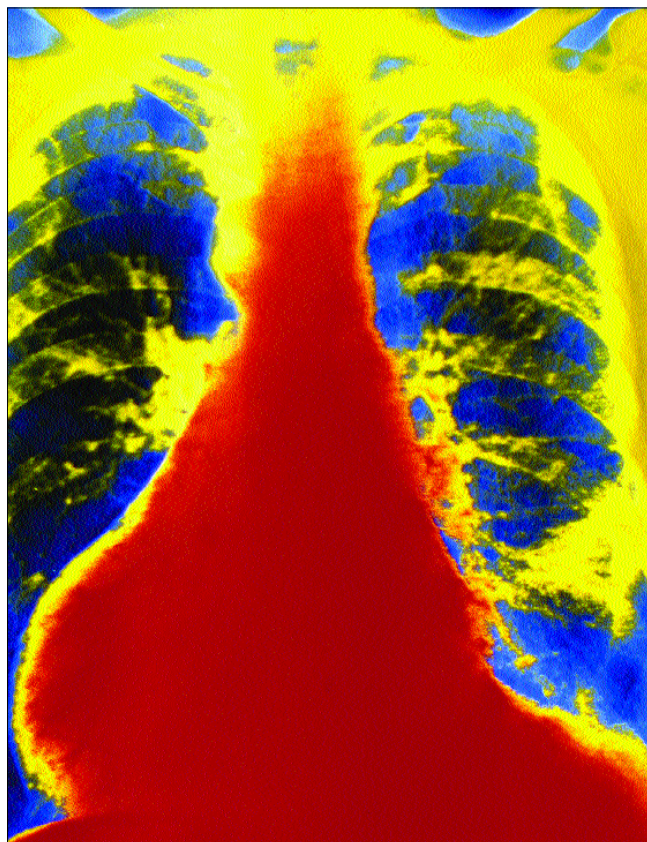
O combate à hipertensão ganhou ainda mais um reforço a partir das pesquisas encabeçadas pela bióloga molecular Dulce Casarini, do Grupo de Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), e pelo médico José Eduardo Krieger, diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Incor. Os pesquisadores descobriram que uma forma alternativa da enzima conversora de angiotensina I, ou ECA (que a própria Dulce havia descoberto em 1982), pode funcionar como um marcador biológico para a hipertensão. Há fortes evidências de que os portadores da ECA de peso molecular de 90 kDa (quilodáltons) são candidatos a desenvolver o mal. A partir desse conhecimento, as equipes de

Dulce e Krieger, junto com as de Eduardo Cilli e de Adriana Carmona, do Departamento de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), desenvolveram um método para diagnóstico da hipertensão – um *kit* para medir a presença da enzima na urina – e também pediram o registro de propriedade.

As pesquisas desenvolvidas pela equipe do neurologista Ésperto Cavalheiro, da Unifesp, certamente, não gerarão nenhum produto a ser patenteado a médio ou longo prazo. Nem por isso deixam menos entusiasmada a comunidade científica brasileira. Afinal de contas, Cavalheiro está desvendando um dos maiores mistérios da neurologia: por que dois cérebros com lesões praticamente idênticas podem desenvolver doenças distintas? Por que a morte de neurônios pode gerar tanto epilepsia quanto derrame? Segundo o pesquisador, que coordena um projeto temático voltado ao estudo do rearranjo das células nervosas após lesões cerebrais, a resposta pode estar no motivo que gerou o dano: lesões iguais resultantes de processos diversos fazem os circuitos cerebrais se reorganizarem de maneira diferente. Conhecendo melhor os mecanismos de morte neuronal e da reorganização do sistema nervoso será possível, no futuro, interferir no processo, acreditam os pesquisadores.

Outro grupo que vem desenvolvendo um sólido trabalho de pesquisa básica é o liderado pelos pesquisadores Walter Colli e Maria Júlia Manso Alves, do Instituto de Química da USP. Tomando como alvo o *Trypanosoma cruzi*, a dupla tem gerado conhecimento e formação acadêmica da melhor qualidade desde a década de 70, quando começou a estudar formas não infecciosas desse protozoário. Hoje eles desenvolvem o projeto temático *Trypanosoma cruzi: interação parasita-célula hospedeira*, sob coordenação de Maria Júlia, no qual se dedicam a desvendar

os mecanismos pelo qual o parasita transmissor da doença de Chagas invade a célula de mamíferos como o ser humano. Colli explica que o protozoário tem, nas células de sua superfície, cerca de mil glicoproteínas envolvidas na penetração dentro da célula hospedeira. Em todas essas glicoproteínas, existe um grupo de 18 aminoácidos e um peptídeo, que seria o responsável pela ligação do parasita na célula. “Ele se liga a uma molécula da célula, a citoqueratina. Normalmente, a citoqueratina situa-se dentro do citoplasma mas, quando o *Trypanosoma* se aproxima, ela se



O coração sobrecarregado no peito de um hipertenso: um novo *kit* de diagnóstico deve prevenir esse mal

coloca para fora e adere ao peptídeo”, diz Colli. Por que isso acontece? Essa é uma pergunta que os cientistas ainda terão que responder, assim como terão que estudar outros artifícios do protozoário, pois tudo indica que existem vários mecanismos de adesão que atuam concomitantemente. Afinal, conhecer o inimigo é a melhor estratégia para combatê-lo.

Em Rondônia, o alvo de pesquisadores do Instituto de Ciências Biomé-

dicas (ICB), da USP, e do Centro de Pesquisas em Medicina Tropical de Porto Velho (Cepem), é o protozoário causador da malária. Ele é um inimigo astuto que, no Brasil, apresenta-se sobretudo na forma de dois personagens: o *Plasmodium vivax*, espécie que causa cerca de 80% dos casos da doença no país, e o *Plasmodium falciparum*, espécie mais letal, que responde pelos 20% restantes. Luiz Hildebrando Pereira da Silva, diretor científico do Cepem e autoridade mundial em doenças tropicais, ao lado dos pesquisadores Erney Plessmann de Camargo, ex-professor do ICB e diretor do Instituto Butantan, e Fabiana Alves, do ICB, são os combatentes. Essa equipe de pesquisadores é responsável por uma descoberta surpreendente e estratégica para o combate da malária no norte do país: há portadores assintomáticos do *Plasmodium vivax*. E eles podem estar servindo como perigosos reservatórios da doença. Agora, os pesquisadores atacam em duas frentes: descobrir o que leva à imunidade natural dos portadores assintomáticos – um caminho para a cura da doença – e tratá-los, antes que eles sirvam como vetores do inimigo.

Batalha semelhante está sendo travada na Faculdade de Saúde Pública da USP pelo epidemiologista Oswaldo Paulo Forattini. Só que, lá, o alvo é a família dos culicídeos, como o *Aedes aegypti*, inseto transmissor da dengue. Desde seu primeiro projeto temático *Culicidae do agro-ecossistema irrigado e seu significado epidemiológico*, de 1991 a 1995, Forattini constatou que as intervenções humanas no campo estão favorecendo o aumento de insetos potencialmente transmissores de doenças. Desde então, ele vem estudando profundamente o fenômeno, chamado de sinantropia ou domiciliação – a adaptação desses insetos às condições ambientais criadas pela interferência humana. O risco, agora, é o da febre amarela urbana: considerada oficialmente erradicada, ela também é transmitida pelo *Aedes aegypti*. Basta, portanto, que um

Prevenção mais eficaz

Mais do que curar doenças, hoje a medicina esforça-se por evitá-las, buscando formas mais eficientes de imunização contra agentes infecciosos. O Instituto Butantan, além de sua reconhecida importância como centro de produção de soros antipeçonhentos, tem se esmerado na produção de vários tipos de vacinas, como a que combate a hepatite B, doença que pode causar cirrose e câncer de fígado e chega a atingir 12% da população nos estados do norte do país.

No Incor, a novidade é o desenvolvimento de uma vacina contra febre reumática. Os pesquisadores Luiza Guilherme Guglielmi e Jorge Kalil, com apoio da FAPESP e do Laboratório Teuto-Brasileiro, empresa farmacêutica nacional com sede em Goiás, estão estudando as proteínas da bactéria responsável por uma infecção de garganta aparentemente banal, mas que, nos indivíduos susceptíveis, provoca uma grave reação imunológica. A bactéria é a *Streptococcus pyogenes*, também conhecida como estreptococo do Grupo A. Sem tratamento, a amigdalite que ela provoca gera uma resposta auto-imune que ataca o tecido do coração. A destruição do tecido cardíaco pode ser grave o bastante para danificar as válvulas mitral ou aórtica – e exigir uma cirurgia para troca dessas válvulas. As crianças são as maiores vítimas: cerca de 90% das cirurgias cardíacas infantis feitas no Brasil se devem à febre reumática. Assim, uma futura vacina contra essa bactéria poderá evitar um alto custo à saúde pública.

Outra doença que causa grande preocupação aos médicos sanitários é a tuberculose, que atinge 129 mil pessoas por ano, a maioria jovens entre 15 e 20 anos. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, os óbitos por tuberculose representam 25% de toda a mortalidade evitável. Para evitar essa tragédia, é necessário somar esforços.

Em nível internacional, isso já tem sido feito com a ajuda de entidades como a *Global Alliance for Vaccines and Immunization* (Gavi), que recebe recursos da Fundação Bill Gates e da Fundação Rockefeller para financiar pesquisa nos países mais carentes. O Brasil chegou a estar sob os olhos dessa entidade, mas ela achou que, “por termos bons projetos, não precisávamos de ajuda”, explica Célio Lopes Silva, pesquisador da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da USP, uma das maiores autoridades brasileiras em tuberculose e coordenador da Rede Brasileira de Pesquisa em Tuberculose (Rede-Tb). Sem a ajuda externa, os pesquisadores brasileiros resolveram juntar esforços internamente e daí surgiu o Instituto do Milênio, rede de pesquisa criada pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, com apoio do CNPq.

A Rede-Tb é formada por 170 pesquisadores e 47 institutos de pesquisa em todo o país, trocando informações sobre novas vacinas, medicamentos e testes para o diagnóstico da doença. Estabeleceu uma ambiciosa meta de erradicar a doença no Brasil – e têm condições para atingi-la. Foi durante um projeto temático apoiado pela FAPESP e coordenado por Lopes Silva que se desenvolveu a primeira vacina gênica contra tuberculose. A vacina é baseada num pedaço do código genético da *Mycobacterium tuberculosis*, agente causador da tuberculose. Inoculado no paciente, esse DNA induz a produção de proteína antigênica que age no sistema imunológico, fazendo com que o próprio organismo combata a doença. Dessa forma, tem ação não apenas preventiva, mas curativa.

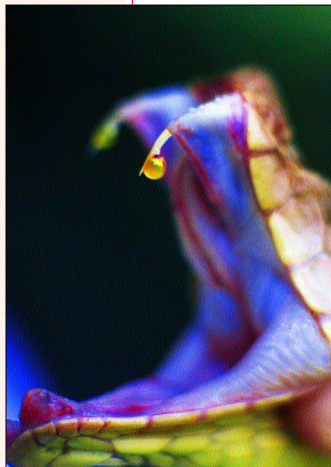
indivíduo infectado por febre amarela silvestre seja picado por um mosquito urbano para desencadear outra tragédia. O risco está sendo avaliado pelo pesquisador Eduardo Massad, professor de Informática e Métodos Quantitativos e vice-diretor da Faculdade de Medicina da USP, que elabora modelos matemáticos capazes de prever cenários epidemiológicos.

Se o cenário que os epidemiologistas vislumbram no futuro assusta – e alerta para a necessidade de ações de prevenção –, outras áreas da ciência vêm a solução de problemas que hoje parecem insolúveis. Quem poderia ima-

ginar que a vítima de uma lesão grave nas vértebras poderia voltar a se movimentar e, mais ainda, recuperar a sensibilidade de membros paralisados? As pesquisas de Alberto Cliquet Junior, professor do Departamento de Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharia Elétrica e Computação da Universidade de Campinas, apontam para essa possibilidade, e num futuro mais próximo do que possa parecer. Por meio de esti-

Veneno de cobra contra hipertensão

mulação elétrica e neuromuscular controlada por computador, Cliquet já obteve a recuperação total de um tetraplégico e a recuperação parcial de vários pacientes. Ele utiliza sensores elétricos para ativar a comunicação entre partes sadias do corpo e os membros paralisados. Os sensores transmitem sinais elétricos aos nervos que, assim, podem recuperar parte da sensibilidade e contração muscular. A recuperação da sensibilidade é fundamental para o paciente executar movimentos com mais segurança. Para se beneficiar do programa de reabilitação da Unicamp, no entanto, é preciso que o sistema nervoso periférico do paciente tenha se mantido intacto. Então, à medida que são estimulados artificialmente, há casos em que os músculos reaprendem a se movimentar por conta própria, dispensando os aparelhos.



MIGUEL BOYANAN