

# Pronósticos optimistas

Investigadores apuestan al surgimiento a mediano plazo de un fármaco nacional eficiente contra el mal de Chagas

Eduardo Geraque

Un buen aspirante a fármaco contra la centenaria enfermedad de Chagas podría surgir en cuatro años, de acuerdo con una visión optimista de los investigadores del Centro de Biología Molecular Estructural, uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) de la FAPESP.

“Si algún día llega a existir un medicamento eficiente contra la enfermedad de Chagas, se lo elaborará con tecnología 100% nacional”, afirma Adriano Andricopulo, uno de los coordinadores del centro de la USP de la ciudad de São Carlos.

El camino exhibe muchos obstáculos, y los buenos resultados obtenidos en los últimos años no son garantía de que el tiempo previsto para la llegada del fármaco será realmente corto.

Pese a los diversos avances en el conocimiento biológico del problema durante las últimas décadas, el comportamiento del *Trypanosoma cruzi* todavía impone grandes retos a los

científicos que se dedican a este mal.

El estadio actual de las investigaciones destinadas a dominar al parásito que causa la enfermedad refuerza la importancia de la unión entre la biología molecular estructural, en el campo de la ciencia básica, y la química medicinal para el desarrollo de nuevos fármacos, del lado de la llamada ciencia aplicada.

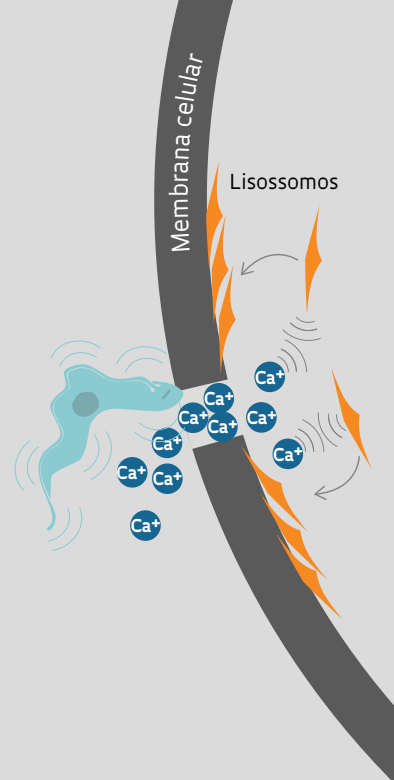
Desde la década de 1970, cuando las investigaciones moleculares empezaron a profundizarse, se produjeron pocos avances en el campo práctico. Se descubrieron fármacos. Pero éstos son considerados bastante tóxicos hasta los días actuales. Los medicamentos existentes en el mercado tampoco funcionan para la fase crónica de la enfermedad, la que más les preocupa a los responsables de los sectores ligados a la salud. La mayor parte de los pacientes registrados actualmente se encuentra en este grupo.

Dentro de los laboratorios, el proceso consiste en intentar identificar a aquellas proteínas que pueden ser vitales para la

proliferación de la enfermedad. Una vez concretada esta etapa, será entonces necesario intentar desconectar bioquímicamente este mecanismo. Cosa que en la práctica podrá hacer cesar la infección que causa el parásito.

Entre todas las proteínas blanco testeadas por el equipo de São Carlos, la cruzaina se ha mostrado hasta ahora como la más prometedora. La misma tiene una importancia vital para el *T. cruzi*. Las investigaciones muestran que esta proteína está vinculada con la replicación del parásito, por ejemplo. Su desestructuración debido a la acción de un compuesto químico puede entonces constituir una forma eficiente de control de la enfermedad. Cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestran que 18 millones de personas padecen el mal de Chagas. La mayor parte de este contingente se encuentra en América Latina.

Después de que la investigación básica muestre que el aspirante a fármaco real-



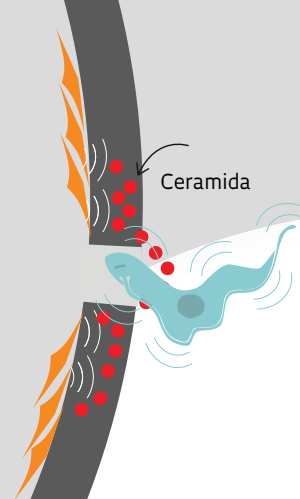
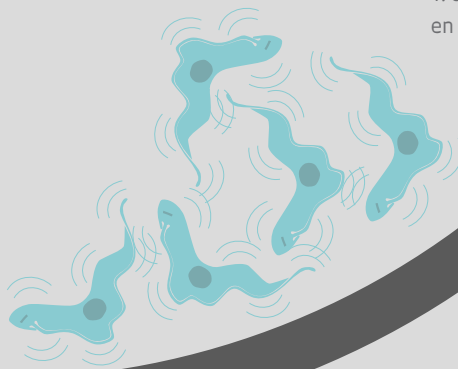
# El comienzo de la infección

Una hipótesis acerca de cómo se instala el parásito en el organismo

1 El *T. cruzi* provoca una lesión en la membrana celular. Iones de calcio ingresan en la célula y funden los lisosomas los orgánulos encargados de destruir cuerpos extraños— con la membrana celular

2 Los lisosomas liberan una enzima que activa la ceramida, un lípido presente en la estructura celular. Al reparar la membrana, la ceramida ayuda al *T. cruzi* a entrar en la célula

3 Una vez dentro de la célula, el *T. cruzi* se multiplica hasta romperla



mente llega al blanco validado por los investigadores, se deberán sortear nuevos desafíos. Para emplearse un fármaco, desde el punto de vista clínico, debe ser absorbido, metabolizado y distribuido en el organismo. Precisa actuar tanto a nivel molecular como en el plano sistémico. Es decir, debe matar realmente al *T. cruzi* y no provocar también y conjuntamente la intoxicación del paciente.

La importancia de la biología molecular en las investigaciones del Chagas está cimentada desde los años 1970, cuando empezaron a hacerse avances importantes en este campo, pues los grupos de investigación paulistas comenzaron a enfocarse en él con bastante énfasis. El objetivo de esa mirada volcada más bien al nivel molecular consistía en intentar detener la proliferación de protozoos dentro de las células huésped, en este caso, las células humanas.

Los órganos de fomento, tales como la FAPESP, comenzaron a crear e incentivar proyectos y programas de investigación

abocados al tema. Los resultados científicos generados en los laboratorios paulistas desde aquella época pueden dividirse en dos grandes grupos, de acuerdo con el médico Walter Colli, profesor titular del Instituto de Química de la Universidad de São Paulo (USP) y uno de los protagonistas de la historia de la investigación sobre el mal de Chagas en Brasil durante las últimas cuatro décadas.

“En Brasil, el enfoque molecular comenzó a hacerse realmente en São Paulo, en los años 1970. El *Trypanosoma cruzi* es un modelo para estudios biológicos. Durante ese lapso, hubo mucha evolución en el campo de la investigación básica. De cualquier modo, estamos muy lejos de tener un conocimiento completo de la biología del *T. cruzi*”, afirma convencido el científico.

La búsqueda para comprender de qué modo transcurre la relación entre el parásito agente transmisor y el huésped generó mucho conocimiento en investigación básica a lo largo de los años,

dice Colli. Además de formar muchos profesionales calificados en las áreas de bioquímica y de la genómica, fundamentalmente. Una mirada más molecular hacia el problema le sucedió a la visión morfológica, que era anteriormente predominante.

El propio grupo de Colli, en el Instituto de Química de la USP, terminó indirectamente haciendo su aporte al descubrimiento de una molécula nueva, que se volvió totalmente conocida en 1979. La doctoranda María Júlia Manso Alves llegó a esa estructura a partir de hallazgos del propio grupo. Ella demostró que el *T. cruzi* estaba repleto de azúcares en su forma. El investigador Michael Ferguson, de Escocia, repitió el trabajo. Y después les comunicó a los brasileños que los anclajes proteicos que él había empezado a estudiar tenían propiedades muy parecidas a las de la molécula descrita en Brasil. El encuentro de información contribuyó para la identi-



El científico Carlos Chagas sobre las aguas del río Negro, en una expedición a la Amazonia (1913)

## **El *T. cruzi* ha venido mostrando su complejidad. Por eso el combate contra este parásito dentro de la célula constituye un gran reto**

ficación de dichos anclajes, estructuras glucolípídicas que sujetan las proteínas a las membranas.

Los descubrimientos en el campo molecular, que crecieron más aún después de que las técnicas genómicas se volvieron más sólidas, paradójicamente, dificultan el avance en el segundo gran grupo, el de la biología aplicada. Las investigaciones básicas han venido revelando que el *T. cruzi* es sumamente complejo. Por eso el combate dentro de las células constituye un enorme reto.

Una información instigadora, dice Colli, descifrada en las últimas décadas, tiene que ver con cómo lee el protozoo la información contenida en su ADN. En la mayoría de los seres vivos, en la transcripción (el proceso en que se elabora el ARN a partir de la cadena de ADN) ocurre la regulación génica. Pero en el caso del causante del mal de Chagas, estudios realizados por varios grupos de investigación como los del equipo del Instituto de Biología Molecular de Paraná, vinculado a la Fundación Oswaldo Cruz (Fio-cruz), indican algo distinto. Gran parte de la regulación de la expresión génica de *T. cruzi* sucede después de la transcripción. Sería un mecanismo nuevo de síntesis de proteína a partir del ADN.

Varios grupos coinciden en que esa diferencia importante entre el protozoo y otros seres vivos en el campo molecular puede constituir una herramienta poderosa que explicaría buena parte del éxito del parásito al invadir las células de sus huéspedes.

La investigación minuciosa de la genética del *T. cruzi* es algo que puede aportar bastante, según explican los investigadores, al avance de las investigaciones en biología aplicada. Muchos alegan que este camino es, a decir verdad, el gran atajo en el combate contra el parásito y su invasión.

Reviste gran importancia saber que el sistema de lectura desde el ADN hasta la síntesis de proteínas, por ejemplo, es distinto en el protozoario causante del mal de Chagas con respecto a los seres humanos. Fármacos que interfieran en uno de los procesos, en teoría, no entorpecerían el otro.

El sendero hacia el desarrollo de compuestos más efectivos, por el cual avanzó el grupo de São Carlos, por ejemplo, es el más factible para los próximos años, dice Colli. La explicación para ello radica en el avance de las investigaciones en genética molecular, un área del conocimiento biológico en franca expansión.

Otra posibilidad, el desarrollo de vacunas contra el mal de Chagas, ha sido prácticamente dejada de lado por la comunidad científica. “No será posible obtener por esa vía una inmunización al 100%. Existe una cuestión de logística. ¿A quiénes se les aplicaría la vacuna, por ejemplo? ¿A los 190 millones de brasileños?”

Como la transmisión por la vinchuca prácticamente ha acabado, dice Colli, no existe un público blanco exactamente delimitado como para aplicársele la vacuna. La forma de transmisión activa en la actualidad sucede por la ingestión de alimentos contaminados con excrementos de vinchuca. Los últimos casos, por ejemplo, se relacionaron con el consumo de guarapo (jugo de caña) o de asái. Pero, en tal caso, todos deberían vacunarse. “Y tampoco se puede medir la eficiencia de esta vacuna.”

Y si los estudios sobre las vacunas son escasos (ningún grupo científico dedica el 100% de su tiempo a eso hoy en día), el desarrollo de nuevos fármacos también es bastante complejo, debido a la falta de fondos para este tipo de investigación.

El mal de Chagas forma parte de las llamadas enfermedades olvidadas. Como la mayoría de la gente que padece la enfermedad corresponde a países o a regiones pobres, sin poder adquisitivo como para comprar medicamentos caros, la propia industria farmacéutica no invierte demasiado en este campo de la salud pública.

Las estimaciones indican que un medicamento, para salir al mercado, le cuesta a una empresa alrededor de mil millones de dólares. Y el tiempo que tarda para estar listo es de aproximadamente 20 años. Y otros diez años deben pasar hasta que el remedio empiece a brindar retorno comercial. Nadie, dice Colli, está dispuesto a hacer eso en el caso del mal de Chagas. La mayoría de las investigaciones en biología, aplicada en este campo, en los últimos años, se realiza en el ámbito de instituciones sin fines de lucro, que invierten grandes cantidades de dinero a fondo perdido.

La búsqueda de medicamentos más eficaces para adultos es tan sólo una parte del problema. Los remedios seguros para niños, por ejemplo, también son raros. Pero a nivel sudamericano, la propia transmisión de la enfermedad, de la forma tradicional, por la vía de la vinchuca, sigue siendo una realidad en distintas regiones. El peor caso es Bolivia, en donde

## El hecho de que la enfermedad sea propia de países pobres desalienta las inversiones para la investigación de nuevos fármacos

se registran alrededor de diez mil casos nuevos anualmente. Incluso en Brasil, existen indicios de que la enfermedad puede que esté instalándose en algunas regiones de la Amazonia.

El acercamiento del ser humano a áreas de vegetación fue lo que hizo surgir la enfermedad, y así sucedió en el interior de Minas Gerais.

El descubrimiento de la relación entre el parásito y el huésped es de comienzos del siglo pasado. En esa época, en la alejada localidad de Lassance, interior de Minas Gerais, el médico Carlos Chagas (1879-1943) dilucidó el mecanismo del mal que lleva su nombre. Chagas concluyó el estudio el 14 de abril de 1909 (el artículo de la publicación científica es del 22 de abril de ese mismo año), un descubrimiento que sigue siendo considerado como el más importante que haya realizado un científico brasileño.

A diferencia de otras enfermedades transmitidas por insectos, tales como el dengue o el paludismo, en el caso de mal de Chagas no es la picadura del transmisor el problema principal. El protozoo que causa el mal entra en el torrente sanguíneo de los seres humanos a través de los excrementos de la vinchuca. Al rascarse la piel debido a la picadura, los excrementos contaminados entran en contacto con la herida. El *T. cruzi* vive en el intestino de la vinchuca. En el ser humano, ataca fundamentalmente a órganos vitales como el corazón y el hígado.

La enfermedad puede matar en su fase aguda. O arrastrarse durante décadas y causar problemas crónicos significativos a las personas. Pero no siempre mata. El caso paradigmático de Berenice Soares de Moura muestra eso a las claras. Carlos Chagas describió toda la enfermedad con base en muestras de sangre extraídas de Berenice, cuando ésta tenía dos años de

edad. La mujer, que vivía en un ambiente rural cuando niña, murió a los 74 años a causa de isquemia cerebral.

Las estimaciones indican que, aún en la actualidad, alrededor de 5 millones de brasileños padecen el mal de Chagas. En América del Sur, dicha cifra trepa a entre 12 millones y 13 millones de afectados. En la cuna del descubrimiento científico de la enfermedad de Chagas, por ejemplo, centenares de casos se detectan anualmente. No es que la transmisión siga activa, sino que son casos antiguos que empiezan a aparecer recién ahora.

Luego de que se conoció el ciclo de la enfermedad, las formas de combatirla quedaron más o menos delineadas. Quedó claro que la eliminación de la vinchuca, para cortar la transmisión por completo, sería seguramente el método más eficaz para detener el mal. O también podría constituir otra buena estrategia de combate contra el mal de Chagas el hecho de impedir, incidiendo en la biología de los agentes implicados, que el protozoo saliese del intestino de la vinchuca para invadir las células huésped humanas. ■

### El proyecto

Centro de Biología Molecular Estructural – n° 1998/14138-2 (2000-2012); Modalidad Programa Centros de Investigación (Cepid); Coordinador Glaucius Oliva –IFSC/USP; Inversión R\$ 28.449.954,27.

### Artículos científicos

DIAS, L. C. *et al.* Quimioterapia da Doença de Chagas: Estado da Arte e Perspectivas no Desenvolvimento de Novos Fármacos. *Química Nova*. v. 32, p. 2444-57, 2009. BALLIANO, T. *et al.* Kinetic and Crystallographic Studies on Glycerinaldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi* in complex with Iodoacetate. *Letters in Drug Design & Discovery*. v. 6, p. 210-14, 2009.

### De nuestro archivo

*Un parásito discreto*, Edición n° 188 – octubre de 2011; *Libre de la vinchuca, pero no del mal de Chagas*, Edición n° 151 – septiembre de 2008; Reproducción develada, Edición n° 118 – diciembre de 2005; *Revelado de identidades*, Edición n° 76 – junio de 2002.