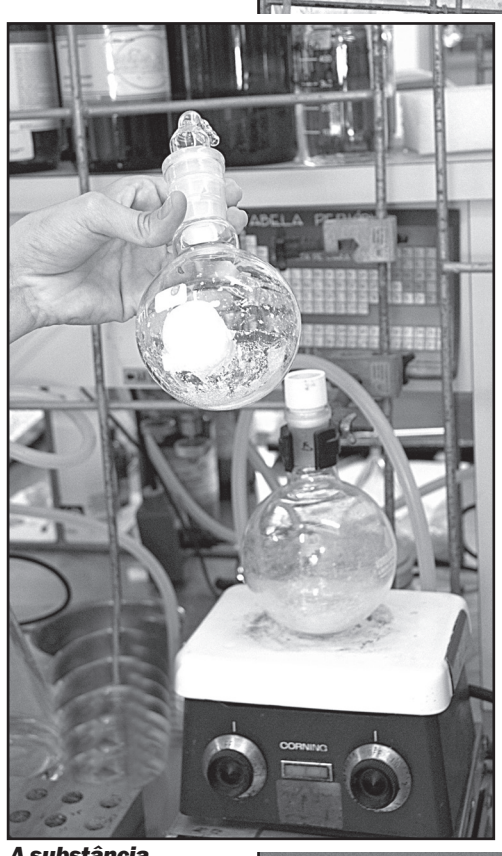
Fotos: Antoninho Perri



A substância sintetizada: cientistas usaram matérias-primas simples

Nathália Christina Gonçalves Yamakawa, autora da dissertação, e o professor Fernando Coelho, orientador: novos achados em desvio de rota

Pesquisadores sintetizam substância do mar **com propriedade antiepiléptica**

Metodologia desenvolvida em dissertação de mestrado pode resultar em patente e medicamento

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

Nathália Christina Gonçalves Yamakawa foi buscar no mar a resposta para a atividade biológica da fitoesfingosina – molécula da classe das ceramidas que tem aplicação em produtos cosméticos como o xampu. Essa substância, primeiramente isolada no Mar Vermelho por um grupo de cientistas egípcios, mostrou ter propriedade antiepiléptica, experiência que acaba de ser reproduzida no Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos do Instituto de Química (IQ). A tarefa foi possível graças ao uso de uma metodologia de síntese concebida pela pesquisadora durante a sua investigação de mestrado. Os autores do estudo já planejam fazer um pedido de patente.

Mais do que isso, ela também conseguiu sintetizar, no meio do processo, algumas moléculas semelhantes a açúcares que sinalizam potencial de uso para o desenho de inibidores de glicosidase, importantes no tratamento do diabetes. "Reunimos conhecimento químico para ir em direção à área de tecnologias, sobretudo farmacêutica", constata Fernando Coelho, docente do IQ e orientador da pesquisa.

Particularmente, a descoberta envolvendo a epilepsia, realça ele, "abre perspectivas para a criação de uma nova linha de pesquisa cujo objetivo será desenvolver produtos que irão beneficiar os seus portadores". Esta doença afeta mundialmente cerca de 50 milhões de pessoas, sendo 90% em países em desenvolvimento.

O docente expõe que a molécula de origem natural é muito grande e que não se sabe exatamente o que nela é responsável pela atividade biológica. "Mas conhecendo-se em que lado do fragmento há atividade biológica, será possível pensar em novas sínteses para ter outros compostos, protótipos e medicamentos", acentua.

As drogas antiepilépticas mais empregadas no momento são, entre outras, a vigabatrina, a carbamazepina, o diazepam, o fenobarbital, a primidona e o valproato de sódio (ácido valproico), embora todas elas apresentem muitos efeitos colaterais, incluindo danos graves ao fígado, tanto que às vezes até precisam ser combinadas para atingir uma boa resposta. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 30% da população mundial convive com a realidade de não ter um medicamento para o controle das convulsões, evento que em geral pode se repetir com regularidade num quadro de epilepsia, descreve Nathália Yamakawa.

Mar

No trabalho, a partir de moléculas muito simples, foram realizadas moléculas extremamente sofisticadas que revelaram um grande potencial para emprego como novos modelos para medicamentos antiepilépticos. Na síntese, foram usadas matérias-primas simples, como por exemplo o acrilato de metila, insumo produzido em grandes quantidades no setor químico para fazer polímeros plásticos. "Desenvolvemos estratégias que permitirão chegar a um medicamento usando-se matérias-primas baratas e de fácil obtenção no mercado nacional", comenta Fernando Coelho.

Ao se observarem os medicamentos utilizados nos dias de hoje no tratamento da epilepsia, relata Nathália Yamakawa, será fácil constatar que eles são normalmente antigos em sua grande maioria. Espera-se, esclarece o professor, o desenvolvimento de novas moléculas as quais sejam menos agressivas, com novos mecanismos de ação, maior eficiência e que permitam ser consumidas em menores doses. É o caso de desvendar novas moléculas no mar, comenta, fato relativamente novo no Brasil, mas que já existe há algum tempo em outros países.

Apesar de Nathália Yamakawa não ter perdido de vista a síntese total da molécula, reproduzindo-a em laboratório, ela foi sintetizada pelo organismo marinho. Também se interessou por chegar a pedaços dessa estrutura. Esse tipo de busca vem sendo bastante comum, conforme o docente. Uma das estratégias é alcançar uma molécula complexa da natureza, tentando realmente saber o que, dentro dela, é responsável pela atividade biológica. Em seguida, faz-se a simplificação do processo tirando tudo aquilo que a molécula tem e que não é relevante para essa atividade.

Tal simplificação, informa o orientador, tem uma vantagem econômica, porque o trabalho de síntese fica mais fácil, bem como a sua preparação comercial. Outra vantagem é que a presença de vários grupamentos desnecessários em cima de uma molécula pode aumentar o grau de toxicidade de tal estrutura. "Logo, no momento em que se faz essa simplificação, vou numa direção de ter uma melhor eficiência comercial associada, na maioria das vezes, a um melhor perfil farmacológico da substância."

Fernando Coelho conta que a escolha dessa molécula reuniu uma importante motivação, por se tratar de uma estrutura nova para a atividade antiepiléptica, uma classe completamente diferente daquelas substâncias tradicionalmente empregadas no tratamento da epilepsia. "Ela é uma substância razoavelmente complexa e que demonstra um desafio de ser feita exatamente como a natureza faz, com o grau de controle que a natureza promove. Isso realmente faz os nossos olhos brilharem", garante ele.

Uma outra derivação da metodologia de trabalho foi desenvolvida por Nathália Yamakawa e por seu orientador para chegar à molécula-alvo. Visando resolver um problema químico que surgiu no laboratório, a pesquisadora fez um desvio de rota. Foi assim que "caiu em cima" de moléculas sobre as quais foi buscar correspondente na literatura. "Vimos que elas correspondem a moléculas empregadas como inibidores de glicosidade. Dado o seu valor no metabolismo dos açúcares, estas enzimas integram alvos moleculares ao desenvolvimento de novos fármacos voltados à terapêutica de diversas doenças, com destaque ao diabetes", salienta a pesquisadora.

Acontece que essas moléculas são novas e ainda não se sabe ao certo se elas de fato serão eficazes nesse tratamento. "A intenção é fazer contato com centros de pesquisa e universidades brasileiras que possuam especialistas dedicados a efetuar alguns testes nessa linha. Pretendemos testar essas novos compostos para ampliarmos esses achados", menciona o docente.

Por outro lado, ele ressalta que, como são moléculas isoladas de organismos marinhos, quando se faz pesquisa nessa área, é preciso conviver com a dicotomia de obter a substância química associada à não destruição do meio. Fernando Coelho responde há 17 anos pela linha de pesquisa de síntese de moléculas com atividade biológica e síntese de fármacos, com vários resultados de pesquisa e patentes, além de vários trabalhos em andamento.

A doença

A epilepsia foi vista em animais filogeneticamente mais antigos que o homem, sugerindo que já existiam animais epiléticos antes que o homem surgisse. As mais remotas descrições da epilepsia, porém, são dos egípcios e dos sumérios e datam de 3.500 a.C. Por volta de 1.700 a.C., o principal documento que trata de Neurologia no Egito antigo, o Papiro de Smith, citou possíveis crises convulsivas nos trechos que descrevem ferimentos na cabeça.

Foi René Descartes (1596-1650) quem abriu as portas para a pesquisa neurofisiológica experimental, fazendo vários estudos fisiológicos e anatômicos com animais, investigando exaustivamente o sistema nervoso. Ele afirmou que a epilepsia originava-se no cérebro. Mas foi no século XVIII que o neurologista John Hughlings Jackson ressaltou que a disfunção era causada por uma descarga anormal das células nervosas.

Publicação
Dissertação: "Epilepsia e Morita-Baylis-Hillman: uma abordagem sintética para ceramidas antiepiléticas"
Autora: Nathália Christina Gonçalves Yamakawa
Orientador: Fernando Coelho
Unidade: Instituto de Química (IQ)
Financiamento: Fapesp