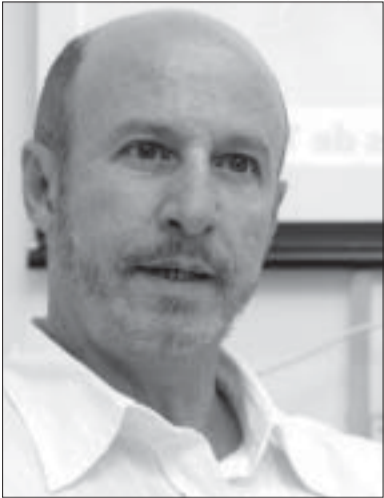


Cientistas da Unicamp e da USP desenvolvem biofármaco que pode agir também na prevenção da doença

Fotos: Antonio Scarpinetti



O professor Celio Lopes Silva, do Núcleo de Pesquisas em Tuberculose da USP: "A parceria com a Unicamp é indispensável"

País tem 130 mil novos casos/ano

A tuberculose é um flagelo milenar. Atualmente, ela atinge com maior frequência os integrantes das camadas mais carentes da população. O professor Celio Lopes Silva, do Núcleo de Pesquisas em Tuberculose (NPT) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP), explica que as pessoas subnutridas são mais suscetíveis à doença. Atualmente, 2 bilhões de pessoas encontram-se infectadas pelo bacilo de Koch, número que equivale a um terço da população mundial. Destas, cerca de 8 milhões vão desenvolver a enfermidade, sendo que 3 milhões morrerão. No Brasil, são registrados anualmente 130 mil novos casos. Conforme dados do Ministério da Saúde, o país ocupa o 15º lugar entre as 22 nações responsáveis por 80% do total de casos de tuberculose no mundo.

Celio Silva explica que a tuberculose é uma doença infecto-contagiosa e sua transmissão se dá através do ar. O indivíduo que tem a doença costuma eliminar grande quantidade de bacilos na atmosfera enquanto fala ou tosse. Ao inspirar esses microorganismos, as pessoas saudáveis também podem se contaminar. "Mas nem todo mundo que é infectado desenvolve a doença. Além disso, o bacilo pode ficar alojado no organismo por cinco ou até dez anos sem que a pessoa adoça", diz. Os principais sintomas da enfermidade são tosse por um período prolongado (mais de 15 dias), febre, suores noturnos, falta de apetite, emagrecimento e cansaço.

A tuberculose tem cura, mas o paciente precisa seguir o tratamento à risca. Normalmente o doente é obrigado a tomar uma combinação de antibióticos por um período de cerca de seis meses. Ocorre, porém, que muitos indivíduos abandonam o tratamento antes do tempo, por se sentirem melhores. Isso faz com que o bacilo permaneça no organismo. Como consequência, o microorganismo torna-se mais resistente aos remédios. "Essa é uma outra razão para a possível adoção da vacina gênica. Para que faça efeito, basta que seja aplicada uma única vez", afirma o professor Celio Silva.

Mais uma vantagem, de acordo com ele, é que a vacina de DNA pode ser administrada sem o uso de agulha e seringa, instrumentos que causam muita rejeição entre as pessoas. Nos ensaios feitos com camundongos, ela é aplicada por meio de gotas depositadas na via nasal. "Nada impede que o mesmo seja feito com humanos", prevê o coordenador do NPT. No campo preventivo, a vacina gênica viria substituir a BCG, adotada atualmente no Brasil e outros países. Aqui, ela é prioritariamente indicada para as crianças da faixa etária de 0 a 4 anos, sendo obrigatória para menores de um ano, como dispõe portaria do Ministério da Saúde. A eficácia da BCG tem gerado controvérsia entre a classe médica. De acordo com dados constantes no site da Sociedade Brasileira de Pediatria, pesquisas internacionais apontam que a vacina conferiria apenas 50% de proteção para todas as formas de tuberculose.

Lucimara Gaziola de la Torre (à esq.) e Rogério Silva Rosa (à dir.), autores, respectivamente, de tese e dissertação: contribuições para as pesquisas



Vacina de DNA é esperança no tratamento da tuberculose

MANUEL ALVES FILHO
manuel@reitoria.unicamp.br

Uma pesquisa conduzida conjuntamente por cientistas da Unicamp e na USP está abrindo novas perspectivas para o combate da tuberculose, doença que provoca a morte de 3 milhões de pessoas a cada ano no mundo, a maioria delas de baixa renda. O objetivo da cooperação foi desenvolver, com a ajuda de recursos da nanotecnologia, um sistema que permitisse a veiculação e a liberação controlada de uma vacina de DNA no organismo humano. A vacina, que vem sendo testada desde 1992 em animais de laboratório, demonstrou ter capacidade de prevenir quanto de curar a moléstia. A expectativa dos pesquisadores é que, caso os ensaios clínicos sejam positivos, o biofármaco chegue ao mercado num prazo ligeiramente superior a cinco anos.

Estão envolvidos no trabalho especialistas do Núcleo de Pesquisas em Tuberculose (NPT) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, vinculada à USP, e do Departamento de Processos Biotecnológicos da Faculdade de Engenharia Química (FEQ), ligada à Unicamp. De acordo com o coordenador do NPT, professor Celio Lopes Silva, os resultados dos testes realizados até o momento com a vacina de DNA, também conhecida como gênica, são altamente promissores. Ele destaca que o processo de desenvolvimento do biofármaco já foi devidamente patenteado.

A vacina de DNA, conforme Celio Silva, é considerada mais eficaz e segura que a vacina convencional, normalmente preparada a partir de uma parte atenuada do agente causador da doença. Em ambos os casos, o objetivo é induzir o sistema imunológico humano a produzir defesas contra o bacilo da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), mais conhecido por "bacilo de Koch", por ter sido identificado pela primeira vez em 1882 pelo cientista alemão Robert Koch. No que se refere à terapêutica gênica, porém, a ação do biofármaco cumpre um processo mais complexo. No lugar de uma proteína, ele veicula a informação genética extraída do microorganismo.

O coordenador do NPT explica que essa informação genética atua diretamente no interior da célula, onde o bacilo fica alojado. A vacina de DNA induz a produção da proteína micobacteriana e estimula de forma específica os linfócitos que vão combater a infecção causada pelo agente patogênico. "Nos ensaios que realizamos com camundongos foi possível constatar que essa vacina não apenas previne, como tem a capacidade de curar casos crônicos de tuberculose", assegura. Apesar dos resultados animadores proporcionados pelos testes, os pesquisadores da USP tinham um problema a resolver. Eles precisavam de um veículo que pudesse a um só tempo proteger, transportar e liberar o biofármaco de forma controlada no interior das células. Do contrário, o DNA se degeneraria muito rapidamente e perderia sua capacidade de

Resultados obtidos até agora são promissores



A professora Maria Helena Andrade Santana, do Departamento de Processos Biotecnológicos da FEQ: medicamento tende a atuar especificamente na área afetada pela doença

ação. Ou seja, tinham a necessidade do suporte da Engenharia Química.

Para atender a essas necessidades, o professor Celio Silva associou-se à professora Maria Helena Andrade Santana, do Departamento de Processos Biotecnológicos da FEQ, para a condução de um projeto de pesquisa conjunto. Com vasta experiência no desenvolvimento de micro e nanopartículas que se prestam ao carregamento de fármacos, a docente da Unicamp assumiu, junto com sua equipe, a responsabilidade de criar um veículo específico para o transporte da vacina gênica. Assim, eles projetaram e produziram nanopartículas lipídicas, denominadas lipossomas, para cumprir essa tarefa. "Os lipossomas convencionais mimetizam as células, o que proporciona uma boa interação entre ambos. Porém, a vacina gênica exige um pouco mais do lipossomas, ou seja, que eles entrem nas células e liberem o DNA no citoplasma com alta eficiência, para que realize suas funções", esclarece Maria Helena Santana.

O uso de micro e nanopartículas para o transporte e liberação controlada de fármacos já está consolidado no mundo inteiro e constitui, segundo os dois pesquisadores, uma

tendência irreversível. Cada vez mais, explicam, a ciência busca desenvolver tecnologias que permitam reduzir as doses dos fármacos, diminuir a frequência da sua administração e tornar a sua ação mais eficaz. "Normalmente, o medicamento livre age tanto nas células doentes quanto nas saudáveis, o que pode provocar reações adversas nos pacientes. O medicamento de liberação controlada, ao contrário, tende a atuar especificamente na área afetada pela doença", compara a professora Maria Helena Santana.

Nos ensaios realizados em laboratório, os lipossomas desenvolvidos pelos pesquisadores da Unicamp demonstraram cumprir com eficiência essa missão. Resta agora produzir um lote-piloto dessas partículas, seguindo as mesmas condições que seriam encontradas na indústria. Ato contínuo, serão iniciados os testes clínicos em humanos. A primeira etapa deve durar cerca de dois anos e a segunda, mais três. "Durante esse período, saberemos qual o grau de toxicidade do preparado e se ele de fato pode vir a se transformar num produto comercial. Caso tudo corra bem, a vacina de DNA pode vir a ser um importante recur-

so para o esforço de erradicação da tuberculose no mundo", analisa o professor Celio Silva. De acordo com a professora Maria Helena Santana, o processo de produção dos lipossomas está sendo patenteado.

O desenvolvimento de medicamentos de liberação controlada seria impossível se não houvesse a interação entre pesquisadores de diferentes áreas do conhecimento. "Esse tipo de parceria é indispensável. Eu, como farmacêutico e bioquímico, jamais teria condições de resolver problemas que são do campo da Engenharia Química", afirma o professor Celio Silva. A análise é compartilhada pela professora Maria Helena Santana. "Esse diálogo é, de fato, muito salutar e traz consequências importantes para a sociedade". As pesquisas em torno da vacina de DNA já deram origem a uma dissertação de mestrado e uma tese de doutorado, elaboradas respectivamente por Rogério Silva Rosada e Lucimara Gaziola de la Torre. Os trabalhos contam com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).