

Grupo multidisciplinar obtém resultados considerados promissores em testes feitos em laboratório

Interferência por RNA abre caminho para droga contra a esquistossomose



Foto: Antoninho Perri

Os professores Luiz Augusto Magalhães (sentado, à esquerda), Iscia Lopes-Cendes (em pé, à esq.) e Eliana Maria Zanotti-Magalhães, com os pesquisadores Tiago Campos Pereira, Vinicius Pascoal e Rafael Marchesini: nova técnica

MANUEL ALVES FILHO

manuel@reitoria.unicamp.br

Para enfrentar um problema antigo, nada melhor do que propor uma solução inovadora. O princípio, a despeito de ser conhecido no mundo da ciência, é perseguido com especial determinação por um grupo de cientistas da Unicamp, cujas pesquisas estão abrindo caminho para o desenvolvimento de uma nova droga para o tratamento da esquistossomose, doença parasitária classificada como “persistente” pelo Ministério da Saúde e que atinge entre 5 e 6% da população brasileira, algo como 10 milhões de pessoas. A técnica aplicada pelos pesquisadores, que mereceu o Nobel de Medicina em 2006, é conhecida como interferência por RNA (RNAi). Em linguagem simplificada, os especialistas “desenham” moléculas de ácido ribonucleico capazes de interferir de modo específico no mecanismo celular e assim silenciar o gene causador da enfermidade. “Ainda não podemos falar em cura, mas os resultados obtidos até aqui demonstram que essa alternativa terapêutica é muito promissora”, analisa uma das integrantes da equipe, a geneticista Iscia Lopes-Cendes, professora da Faculdade de Ciências Médicas (FCM).

O estudo desenvolvido pelos cientistas da Unicamp tem forte caráter multidisciplinar, como faz questão de salientar a professora Iscia. Além de três integrantes de seu grupo de pesquisa [Tiago Campos Pereira, Vinicius Pascoal e Rafael Marchesini], participam da empreitada dois docentes do Instituto de Biologia (IB): Eliana Maria Zanotti-Magalhães e Luiz Augusto Magalhães, este professor emérito da Universidade. “Também contamos com a colaboração do professor Ivan Maia, da Unesp de Botucatu”, acrescenta. Nos últimos seis anos, portanto antes de a técnica ser agraciada com o Nobel, esse time vem se dedicando à investigação da RNAi. Originalmente, relata a geneticista, seu grupo de pesquisa não trabalhava com doenças parasitárias, mas sim com temas ligados à neurogenética e à biologia molecular aplicada à medicina. “Entretanto, como estávamos interessados em testar a RNAi em problemas biológicos, principalmente doenças, entendemos que a esquistossomose seria um bom modelo a ser trabalhado”, explica.

Para realizar as experiências, os pesquisadores lançaram mão de camundongos infectados com o *Schistosoma mansoni*, o verme causador da doença. O primeiro desafio foi identificar um gene essencial do verme e, dentro do gene, uma sequência adequada e específica de RNA. Isso feito, os cientistas desenharam uma molécula com dupla fita – normalmente ela apresenta apenas uma – para ser injetada nas cobaias. Ao ser introduzida no organismo dos roedores, essa molécula é processada em fragmentos menores. Estes, por sua vez, vão vasculhar dentro da célula os RNAs mensageiros [aqueles responsáveis por transmitir as instruções contidas nos genes] que lhes sejam complementares. “Quando a molécula de interferência encontra o alvo perfeito, ela destrói o RNA mensageiro, impedindo dessa forma que o gene forneça a informação que dará início ao processo biológico essencial responsável pela geração de uma doença genética. De maneira muito simplificada, a RNAi pode ser considerada a face de uma moeda, que tem a célula-tronco do outro lado. Enquanto a segunda supre o que falta ao organismo, a primeira silencia o que está errado”, compara Tiago Pereira, que faz o pós-doutorado sob orientação da professora Iscia.

De acordo com ele, após desenharem a molécula de interferência com o auxílio de um programa de computador desenvolvido especificamente para esse fim, os pesquisadores injetaram 5 microgramas da droga na veia caudal dos roedores. Em apenas seis dias, os animais apresentaram uma redução de 27% no número de vermes. “Foi um teste cego, pois não tínhamos idéia do que poderíamos obter. O resultado nos permite inferir que, se aumentarmos um pouco a dose, será possível eliminar os parasitas dos roedores”, imagina o pós-doutorando. Nos testes preliminares que realizaram diretamente com o *Schistosoma mansoni*, os pesquisadores conseguiram silenciar o nível do gene em 60%. “Em tese, essa técnica também pode ser aplicada em humanos, pois não provoca efeitos adversos”, afirma Tiago. A professora Iscia adverte, porém, que ainda estamos longe dessa etapa. “Antes disso, precisamos dar sequência aos estudos para avaliar mais parâmetros, como outras doses e novas vias bioquímicas”.

Ainda segundo a geneticista, a técnica de RNAi apresenta inúmeras vantagens sobre a terapêutica convencional da esquistossomose. A primeira delas, como já foi dito,

é a inexistência de efeitos colaterais. Além disso, a molécula de interferência pode ser rapidamente redesenhada a qualquer tempo, a um custo baixo. “Isso é fundamental, pois com o passar dos anos os parasitas vão sofrendo mutações e se tornando mais resistentes aos medicamentos. Ocorre que o desenvolvimento de uma nova droga consome décadas em pesquisas e milhões de dólares em investimento. Com a RNAi, se houver resistência, bastará desenhar uma molécula com sequência diferente. Em tese, isso pode ser feito no prazo de poucos dias”, prevê Tiago. Conforme a professora Eliana, pouco se sabe até o momento a respeito da atuação das drogas convencionais sobre os parasitas. “Ao dominarmos essa nova técnica, nós estamos dando um passo importante para combatermos os vermes de maneira mais eficiente e segura”, avalia.

Embora o estudo em questão esteja voltado para uma doença parasitária, os pesquisadores chamam a atenção para a possibilidade de a RNAi ser empregada na terapêutica de outros males que não a esquistossomose. “Pesquisas já concluídas ou em andamento no mundo todo indicam que a técnica pode silenciar praticamente qualquer gene de qualquer espécie. Alguns trabalhos obtiveram resultados promissores em relação a doenças causadas por vírus ou bactérias. Também há estudos investigando o seu uso para combater doenças genéticas e o câncer. Como as enfermidades normalmente têm um mecanismo molecular por trás delas, a RNAi surge como uma alternativa viável de tratamento para o futuro”, afirma Tiago. E o futuro, completa a professora Iscia, já começa a ser delineado.

Dentro de algumas décadas, estima a geneticista, a técnica de interferência por RNA possivelmente contribuirá para concretizar o que a medicina classifica de tratamento customizado das doenças. “Por enquanto, na maior parte dos casos, isso ainda não passa de ficção científica. No entanto, estou convencida de que no futuro as drogas não serão mais prescritas de forma genérica. Ao contrário, elas serão formuladas de acordo com a necessidade e característica de cada pessoa. É provável que daqui a algumas décadas os médicos olhem para esta época e considerem um absurdo o fato de termos recomendado uma mesma droga para uma variedade imensa de pessoas, sem que tenhamos considerado as variações genéticas dos indivíduos ou as especificidades de cada grupo étnico”.

Para pioneiro, nova técnica pode trazer bons resultados

O médico Luiz Augusto Magalhães, professor do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, é uma autoridade em parasitologia. Autor da primeira tese defendida na Universidade, ele trabalha no combate à esquistossomose desde a década de 50. Mesmo aposentado, continua colaborando com enorme disposição com as pesquisas em torno do tema, entre elas a que propõe a aplicação da técnica da interferência por RNA como alternativa de tratamento da doença. “O estudo coordenado pela professora Iscia é extremamente importante, pois a esquistossomose continua sendo um sério problema de saúde pública em várias partes do mundo, inclusive o Brasil”, afirma.

Conforme o professor Magalhães, a primeira droga usada para combater a enfermidade era extremamente tóxica. À época, chegou-se a pensar que ela trazia a cura, mas depois se descobriu que isso não era verdade. “O medicamento agia sobre o sistema de reprodução dos vermes, o que fazia com que as fêmeas deixassem de depositar ovos. Como o diagnóstico era feito por meio de exame de fezes ou biópsia retal, os ovos deixaram de ser encontrados, o que levou os médicos a acreditarem que os pacientes estavam curados. Mais tarde, passado o efeito da droga, esses mesmos pacientes voltaram a apresentar ovos, visto que os vermes permaneciam vivos em seus organismos. Há relatos na literatura de que esse tipo de parasita pode viver por até 25 anos”, explica.

Transcorrido algum tempo, conta o professor Magalhães, surgiu outra geração de medicamentos, mas que também não se mostrou muito eficiente. Somente uma droga de terceira geração é que apresentou bons resultados contra o parasita. Ocorre, porém, que os vermes começaram a se mostrar cada vez mais resistentes ao remédio. “Atualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso do praziquantel, um anti-parasitário de amplo espectro que tem boa eficácia. Entretanto, também já começamos a identificar vermes resistentes a ele. Por essa razão, a pesquisa com a RNAi mostra-se relevante, pois abre perspectiva para uma nova abordagem no tratamento da esquistossomose”, avalia.

Caramujos de três espécies são os hospedeiros intermediários do verme. Para o ciclo se completar, as larvas que eclodem dos ovos eliminados por uma pessoa infectada precisa penetrar nos moluscos. No organismo dos animais, elas se reproduzem de forma impressionante. Uma larva pode dar origem a outras 300 mil. “São as larvas que saem dos caramujos que vão penetrar na pele das pessoas e infectá-las”, explica o professor Magalhães. Ele assinala que nem todo portador do verme apresenta sintomas importantes, embora possa estar contaminando o ambiente. As formas graves da esquistossomose, no entanto, podem culminar com a morte do paciente. “Apenas 10% dos contaminados apresentam quadros mais sérios. A maioria tem perturbações intestinais e apresenta certo grau de lesões hepáticas”.

O quadro clínico grave, conforme o professor Magalhães, é representado pela obstrução da circulação intra-hepática e por lesões no fígado. “Isso gera hipertensão na veia que leva o sangue até a parede do intestino. Nesse caso, o sangue pode extravasar pelas paredes, fazendo com que o abdômen inche. Daí a doença ser popularmente conhecida como barriga d’água”. Outra consequência é o aparecimento de varizes esofagianas. Há casos de pessoas que também morrem por conta de hemorragias digestivas. No Brasil, o combate aos focos dos caramujos é feito por meio da aplicação de moluscocidas. Todavia, tais substâncias não são ambientalmente recomendadas, pois ao serem aplicadas numa lagoa, por exemplo, também causam a morte de peixes e outros animais. “Embora possa soar como demagogia, não há meio mais eficiente de combater a esquistossomose do que melhorar as condições sanitárias e os indicadores sociais do país. O Japão tinha uma situação mais grave do que a nossa, mas o país conseguiu superar o problema enfrentando essas questões”, assegura o professor Magalhães.