Triclosan no combate a malária

Biologia & Ciências

Enviado por: simonesinara@seed.pr.gov.br

Postado em:21/02/2018

Antimicrobiano usado em cosméticos pode ser opção contra a malária Por Karina Toledo (Agência FAPESP) Um estudo conduzido na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) revelou que o triclosan – composto antimicrobiano encontrado em sabonetes, cremes dentais, desodorantes e muitos outros produtos – é capaz de inibir genes-alvo do parasita causador da malária em duas fases cruciais do seu ciclo de vida em humanos: o hepático, quando se reproduz nas células do fígado, e o eritrocitário, nas células do sangue. A pesquisa foi feita em colaboração com as Universidades de Cambridge e de Manchester, no Reino Unido, além da Universidade de Gotemburgo, na Suécia, e da Universidade de São Paulo (USP). Resultados foram divulgados na revista Scientific Reports. No texto, os autores destacam que o triclosan, usado há 40 anos, é considerado seguro pelas autoridades sanitárias. O fato de a substância combater até mesmo parasitas resistentes aos medicamentos hoje usados, como mostrou o novo estudo, o torna um “excitante candidato para o desenvolvimento de um antimalárico com ação tanto sobre a fase aguda da doença [no sangue] quanto sobre a fase crônica [no fígado]”. “O composto em si poderia ser uma opção terapêutica, porém acredito ser mais interessante desenvolver moléculas análogas, ou seja, com pequenas alterações estruturais que podem torná-lo ainda mais eficiente no combate ao parasita”, disse Elizabeth Bilsland, professora do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional do Instituto de Biologia da Unicamp e colíder do projeto, à Agência FAPESP. Causada por protozoários do gênero Plasmodium, a malária mata por ano quase meio milhão de pessoas em todo o mundo – a grande maioria no continente africano. Quase 90% dos casos fatais são atribuídos à infecção pelo P. falciparum. No Brasil, 85% dos casos são causados pela espécie P. vivax, que, embora induza sintomas mais brandos, pode permanecer dormente no fígado durante anos e provocar recaídas, dificultando a erradicação da enfermidade por aumentar o tempo que o doente permanece no estágio contagioso. A tafenoquina e a primaquina são as principais drogas usadas hoje para tratar a fase hepática da malária vivax – em associação com outros fármacos que atacam o parasita na fase eritrocitária. No entanto, cerca de 10% dos doentes apresentam uma mutação no gene que codifica a enzima G6PD e desenvolvem efeitos colaterais severos durante o tratamento com esses dois fármacos. Nos casos mais graves, pode ocorrer a destruição das células vermelhas do sangue (hemólise) e até mesmo a morte. “É urgente o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de atacar o Plasmodium tanto na sua fase hepática quanto na eritrocitária, pois existem relatos de parasitas resistentes a cada um dos antimaláricos no mercado. Tendo diferentes alvos, a chance de desenvolvimento de resistência ao medicamento é menor”, disse Bilsland. Mecanismo de ação Dados da literatura científica de 2001 já mostravam que o triclosan é capaz de inibir, no Plasmodium, a ação de uma enzima chamada FAS-II, além de curar camundongos com malária. No entanto, estudos subsequentes revelaram que essa enzima não é essencial para o crescimento do parasita em cultura. Como explicou Bilsland, os testes haviam sido feitos com protozoários na fase eritrocitária. “Na verdade, a FAS-II só é importante para a sobrevivência do parasita na fase hepática. Agora, mostramos por meio de ensaios com leveduras que o triclosan também inibe a

enzima DHFR, um alvo essencial para a fase eritrocitária do parasita”, contou a pesquisadora. A descoberta do segundo mecanismo de ação do triclosan pelos grupos da Unicamp, Manchester e Cambridge ocorreu quase por acaso, quando conduziam uma triagem em larga escala de compostos aprovados para uso humano pelo FDA (Food and Drug Administration, a agência de vigilância sanitária norte-americana). O objetivo era descobrir drogas capazes de inibir a enzima DHFR de Plasmodium. “Desenvolvemos um método no qual substituímos genes de leveduras por genes humanos ou por genes-alvo de parasitas causadores de doenças como malária, Chagas e esquistossomose. Marcamos nossas linhagens com proteínas fluorescentes de cores variadas. Desse modo, por exemplo, sabemos que a levedura com gene humano é vermelha, a com gene de Plasmodium é azul, a com gene de Trypanosoma é verde e a com gene de Schistosoma, amarela”, contou Bilsland. Assim, acrescentou, é possível cultivar as diferentes variedades de leveduras modificadas em um mesmo poço de uma placa com centenas de poços e tratá-las simultaneamente com milhares de drogas, graças a um robô cientista conhecido como “Eve” desenvolvido pelo grupo do professor Ross King, da Universidade de Manchester. “Observamos em quais casos a levedura com o gene de Plasmodium morreu e a com gene humano sobreviveu. Assim, triamos compostos com ação especificamente antiparasitária. Nosso melhor resultado, tanto com DHFR normal como resistente a antimaláricos, foi com o triclosan”, explicou Bilsland. Diversos ensaios bioquímicos, simulações computacionais e ensaios com leveduras foram realizados para validar a ação do triclosan contra a enzima DHFR. Os resultados indicam que a substância é eficaz até mesmo em parasitas resistentes à pirimetamina, reconhecido inibidor de DHFR usado na prevenção e tratamento de malária. “Mostramos ainda que o triclosan tem 20 vezes mais afinidade pela enzima do parasita do que pela equivalente humana – uma boa característica para um candidato a fármaco”, disse Bilsland. O Laboratório de Biologia Sintética em que os testes de otimização do triclosan como antimalárico estão sendo feitos foi montado na Unicamp com auxílio do Programa de Apoio a Jovens Pesquisadores da FAPESP. Humanização de leveduras Uma das vantagens de usar leveduras modificadas como modelo de estudo é eliminar a necessidade de cultivar os parasitas in vitro – o que, segundo Bilsland, no caso do P. vivax é virtualmente impossível. “Ele não cresce em condições de laboratório, então é preciso extrair sangue de pacientes infectados e fazer os ensaios no local [Amazônia, no caso brasileiro] durante apenas um ou dois dias no máximo”, explicou. A mesma metodologia tem sido empregada para buscar novos compostos capazes de inibir a expressão de genes importantes de parasitas como Trypanosoma cruzi (doença de Chagas), Trypanosoma brucei (doença do sono) e Brugia malayi (elefantíase) – além de bactérias como a Staphylococcus aureus. Em outra linha de pesquisa, o grupo da Unicamp tem se dedicado a modificar as características da membrana plasmática de leveduras para deixá-la parecida com a membrana de células humanas. “A ideia, nesse caso, é investigar como os fármacos entram e saem do sistema nervoso central humano. Esse conhecimento é importante para o desenvolvimento de drogas capazes de tratar doenças neurodegenerativas, bem como a fase cerebral da malária ou da doença do sono, que são as mais fatais”, disse Bilsland. O artigo Plasmodium dihydrofolate reductase is a second enzyme target for the antimalarial action of triclosan (doi: 10.1038/s41598-018-19549-x), de Elizabeth Bilsland, Liisa van Vliet, Kevin Williams, Jack Feltham, Marta P. Carrasco, Wesley L. Fotoran, Eliana F. G. Cubillos, Gerhard Wunderlich, Morten Grøtli, Florian Hollfelder, Victoria Jackson, Ross D. King e Stephen G. Oliver, pode ser lido em: www.nature.com/articles/s41598-018-19549-x.

___ Esta notícia foi publicada em 19/02/2018 no site agencia.fapesp.br. Todas as informações nela contida são de responsabilidade do autor.