

Fármaco brasileiro mostra potencial contra tuberculose e câncer

23/07/2012 - Em artigo recém-publicado na revista *Infectious Agents and Cancer*, pesquisadores brasileiros e norte-americanos demonstraram que um fármaco desenvolvido no Brasil e batizado de P-MAPA é capaz de ativar determinados receptores do sistema imunológico e favorecer o combate à tuberculose e ao câncer de bexiga.

Siga o [CIÊNCIAemPAUTA](#) NO Twitter!

Estudos anteriores indicaram que a molécula, criada pela rede de pesquisa Farmabrazilis a partir do fungo *Aspergillus oryzae*, tem ação imunomoduladora, ou seja, estimula o sistema imune a combater diversos tipos de tumores e doenças infecciosas, entre elas malária, leishmaniose visceral e algumas viroses hemorrágicas.

Agora, pela primeira vez, os possíveis mecanismos de ação da droga foram descritos. Testes *in vitro* com células humanas e experimentos em animais revelaram que o P-MAPA ativa receptores existentes na membrana celular conhecidos como toll-like. Além disso, em ratos, a droga modificou a expressão da proteína p-53, possivelmente relacionada à regulação dos receptores.

“Os receptores toll-like são capazes de reconhecer fragmentos de vírus e bactérias, além de fatores moleculares associados a tumores ou a doenças infecciosas”, explicou Wagner José Fávaro, professor do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e orientador do trabalho de pós-doutorado de Fábio Rodrigues Ferreira Seiva, que teve bolsa financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

Esses receptores podem auxiliar na redução tumoral de duas maneiras: inibindo a formação dos vasos sanguíneos que irrigam a região e recrutando células de defesa para atacar o tumor.

Segundo Fávaro, o P-MAPA - abreviação de agregado polimérico de fosfolinoleato-palmitoleato de magnésio e amônio proteico - atua especificamente sobre os subtipos 2 e 4 dos receptores toll-like. De

acordo com a literatura científica, esses subtipos estariam relacionados ao câncer de bexiga.

“Ainda não se sabe com certeza se a resposta desencadeada por eles é favorável ou desfavorável. Podem atuar como reguladores negativos ou positivos da carcinogênese, mas nossos resultados indicam que a ativação dos receptores auxiliou na regressão do tumor”, disse Fávaro.

Os experimentos foram realizados em ratos. Os pesquisadores introduziram diretamente na bexiga dos animais o carcinógeno N-metil-N-nitrosourea (composto N-nitroso) – substância também existente no cigarro. Após oito semanas de exposição, os roedores já apresentavam lesões pré-malignas e malignas na bexiga urinária.

“Esse modelo animal se aproxima muito do que acontece com humanos. fumantes e trabalhadores expostos a determinadas substâncias químicas inalam o N-nitroso e o excretam na urina. O contato do carcinógeno com o epitélio da bexiga, ao longo do tempo, acaba causando o câncer”, explicou Fávaro.

Os animais foram então tratados por outras oito semanas. O efeito do P-MAPA foi comparado com o da vacina BCG (sigla para Bacillus Calmette-Guerin), usada originalmente na prevenção da tuberculose e considerada atualmente a melhor opção para o controle do câncer de bexiga.

“O principal tratamento para o câncer do tipo não-músculo invasivo, que apresenta lesões superficiais, consiste em remover cirurgicamente o tumor e aplicar a imunoterapia com a vacina BCG diretamente na bexiga”, disse Fávaro.

Descobriu-se na década de 1970 que a BCG induz uma resposta imune massiva, estimulando a produção de células que atacam o tumor. No experimento, os ratos tratados com a vacina, verificou-se uma redução de 20% a 30% no grau tumoral, mas os animais continuavam a apresentar lesões malignas.

Já no grupo que recebeu o P-MAPA, a redução do grau tumoral foi de 90%. “Os animais deixaram de apresentar lesões malignas e pré-malignas, passando a apresentar apenas lesões inflamatórias”, disse Fávaro.

Outra vantagem do P-MAPA é a baixa ocorrência de efeitos adversos verificada em estudos com

diversos tipos de animais. “A BCG é preparada com bacilos atenuados e, portanto, é contraindicada para pacientes com imunodeficiência”, disse.

Os efeitos colaterais, explicou o pesquisador, estão presentes em mais de 90% dos pacientes tratados com BCG e vão desde sintomas irritativos leves até reações alérgicas, instabilidade hemodinâmica e febre persistente. Nesses casos, o tratamento precisa ser suspenso.

“Nos testes com animais, o P-MAPA mostrou resultados mais eficazes e com menores efeitos colaterais. Isso indica que pode se tornar um grande aliado no tratamento”, destacou Fávoro.

Tuberculose

A eficácia do P-MAPA no combate à tuberculose foi investigada graças a uma parceria da Farmabrazilis com o National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e pesquisadores da Colorado State University, nos Estados Unidos.

“Primeiro foram feitos testes in vitro, nos quais foi aplicado o P-MAPA sobre colônias da bactéria causadora da tuberculose. O objetivo era ver se a droga possuía efeito antibiótico”, contou Fávoro.

O resultado foi negativo. Quando comparado aos antibióticos normalmente usados no tratamento da tuberculose, o P-MAPA não se mostrou capaz de inibir o crescimento dos bacilos. “Mas quando foi testado em animais, o imunomodulador se mostrou capaz de reduzir significativamente as unidades formadoras de colônias”, ressaltou.

O experimento foi feito com ratos infectados com a bactéria causadora da tuberculose por meio de um aerossol. Nesse caso, o tratamento com o P-MAPA foi comparado com o moxifloxacin (fluorquinolona), antibiótico sintético de quarta geração em fase final de aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) - órgão do governo norte-americano que regula medicamentos .

No grupo tratado com P-MAPA, houve uma redução de 28% da carga bacteriana. No grupo tratado com Moxifloxacin, a queda foi de 40%. Os animais tratados com a associação das duas drogas apresentaram carga bacteriana 38% menor.

“O P-MAPA sozinho teve um efeito menor, mas também causou menos reações adversas. A vantagem de associar as duas drogas é que você consegue obter um resultado semelhante ao do moxifloxacina isolado, mas com menos efeitos colaterais”, disse Fávaro.

Em diversas pesquisas realizadas com animais e em testes preliminares com humanos, o P-MAPA apresentou baixa toxicidade. Até o momento, não foram relatados efeitos adversos importantes nas dosagens usadas experimentalmente.

Fonte: Agência Fapesp, por Karina Toledo