

PAULA CAROLINA DE SOUZA E GUILHERME FELIPE FERNANDES



Novos fármacos para o tratamento da tuberculose

PESQUISA DA UNESP UTILIZA AS FERRAMENTAS DA QUÍMICA MEDICINAL

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por micobactérias do complexo *Mycobacterium*, no entanto, a espécie responsável pelo maior número de casos de morbidade e mortalidade em humanos é o *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Ocupando o ranking mundial como a doença infecciosa responsável pelo maior número de mortes, nos últimos anos a tuberculose ultrapassou em número de casos e mortes a infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O último levantamento realizado em 2015 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) apontou 9,6 milhões de novos casos no mundo e 2 milhões de mortes causadas pela doença. Ainda de acordo com a OMS, estimativas apontam que um terço da população mundial esteja infectada com a forma latente/dormente da doença, na qual o tratamento é frequentemente ineficaz devido à falta de fármacos com capacidade para atuar no estado adormecido das bactérias.

Além disso, o aumento da disseminação de cepas com multirresistência aos fármacos (MDR), extensiva resistência (XDR) e totalmente resistentes (TDR), representa um grande desafio a ser superado em todo o mundo na luta contra a tuberculose.

Motivada pelos dados alarmantes relacionados à doença e o aumento do número de casos de cepas resistentes, foi instituída uma linha de pesquisa chefiada pelo Professor Dr. Jean Leandro dos Santos no Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp Araraquara com o objetivo de desenvolver novos fármacos para o tratamento da tuberculose utilizando as ferramentas da Química Medicinal.

Atuando em colaboração íntima com o Laboratório de Micobactérias da mesma faculdade, chefiado pelo Professor Dr. Fernando Rogério Pavan, o qual desenvolve pesquisas relacionadas à busca de novos fármacos para

o tratamento da doença com foco em estudos microbiológicos, acaba de gerar uma publicação de alto impacto em uma das revistas de maior prestígio na área de Química Medicinal, *The Journal of Medicinal Chemistry*, que faz parte do rol das revistas da American Chemical Society, com fator de impacto de 6,259.

O trabalho, financiado com recursos da Fapesp (2013/14957-5; 2014/02240-1; 2014/24811-0; 2014/11586-9; 2014/03920-6; 2015/19531-1; 2016/09502-7; 2016/02860-5), foi desenvolvido principalmente por dois alunos de pós-graduação – Dra. Paula Carolina de Souza (doutorado) e Ms. Guilherme Felipe Fernandes (então no mestrado, agora no doutorado), alunos orientados pelos professores Fernando e Jean, respectivamente. Além disso, a pesquisa contou com o importante apoio financeiro de um projeto Jovem Pesquisador, também financiado pela Fapesp, de responsabilidade do professor Fernando Pavan. O estudo, que se iniciou em 2013, contou com a colaboração de diversos pesquisadores do Brasil e de diversas universidades e institutos de pesquisa do exterior, como Estados Unidos (University of Illinois at Chicago), Inglaterra (The Francis Crick Institute), Espanha (Universidad de Navarra) e Itália (Università degli Studi di Torino).

A Pesquisa e o Desenvolvimento de novos fármacos é um processo altamente complexo e que demanda muito tempo para obter resultados promissores. As etapas iniciais envolvem o planejamento das novas moléculas e em seguida a síntese desses novos compostos. As etapas seguintes constituem a caracterização da atividade biológica da biblioteca de compostos. Estudos *in vitro* utilizando a micobactéria são realizados a fim de verificar se algum dos compostos apresenta potencial atividade. Após essa triagem inicial, as melhores moléculas são avaliadas quanto a sua toxicidade em diferentes linhagens celulares. Nesta etapa, poucos compostos são selecionados para os estudos posteriores para caracterizar outros parâmetros importantes que um novo fármaco deve apresentar. Por fim, a última etapa envolve o


estudo dos compostos mais promissores em modelos animais.

O trabalho objetivou um novo candidato a fármaco para o tratamento da doença. Dentre os mais de 70 compostos sintetizados e avaliados, um composto se apresentou incrivelmente promissor nas etapas iniciais. Estudos *in vitro* demonstraram o potencial que esse novo composto apresentava contra as bactérias sensíveis, monorresistentes e em estado de latência (estado este que dificulta o tratamento), além do perfil bactericida (não somente inviabiliza a proliferação bacteriana como elimina as bactérias). Posteriormente, foram realizados estudos *in vivo* para verificar a eficácia e a segurança dessa nova molécula em modelos animais. Surpreendentemente, o composto exterminou a micobactéria no pulmão

DENTRE OS MAIS DE 70 COMPOSTOS SINTETIZADOS E AVALIADOS, UM COMPOSTO SE APRESENTOU INCRIVELMENTE PROMISSOR NAS ETAPAS INICIAIS

dos camundongos infectados, confirmando o efeito bactericida. Vale ressaltar que nenhum fármaco utilizado na terapia atual contra a tuberculose apresenta um efeito esterilizante como esse, reforçando assim o potencial que o novo composto apresenta.

Um dos pilares da universidade pública é o retorno do conhecimento à sociedade, não só pelo pilar do ensino como também pelo pilar da pesquisa. Neste sentido, os envolvidos acreditam estar diante de um composto extremamente promissor para terapia da doença. Essas moléculas já foram patenteadas pela instituição de pesquisa; e agora publicadas.

Os autores enfatizam que este excelente resultado só foi possível pela intensa dedicação de todos os envolvidos. E este resultado enaltece o quanto o nosso país tem de potencial quando respaldado pelo apoio financeiro à pesquisa, comprovando a importância da política de financiamento, visto que é o nome do Brasil tendo visibilidade no mundo inteiro. 

CONTATOS DOS PESQUISADORES

JEAN SANTOS
Faculdade de Ciências Farmacêuticas Unesp – Araraquara
Email: <santosjl.fcf@gmail.com>

FERNANDO ROGÉRIO PAVAN
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Email: <fernandopavan@fcfar.unesp.br>



Paula Carolina de Souza.



Guilherme Felipe Fernandes.

Ambos são alunos de doutorado da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp de Araraquara.