

ARMA NATURAL

Pesquisadores pretendem usar o sistema natural de imunidade contra o vírus da dengue para combater a doença:

Quando uma pessoa infectada com o vírus da dengue é picada pelo mosquito *Aedes aegypti*, o inseto se torna o vetor de transmissão da doença

O *Aedes* infectado pica outra pessoa, transmitindo o vírus para ela. O indivíduo adoce, e seu sistema imunológico combate a doença

Se essa mesma pessoa for picada por outro mosquito com aquele determinado tipo de dengue, ela não vai ficar doente. Isso acontece porque o corpo desenvolveu anticorpos capazes de combater aquela variação do vírus

O experimento

1 Para essa pesquisa, os cientistas usaram o 2D22, um anticorpo produzido pelo organismo de pessoas que já se recuperaram da dengue tipo 2

2 Os pesquisadores introduziram o anticorpo em ratos de laboratório, e depois inocularam o animal com o vírus da dengue. Os roedores não desenvolveram a doença, pois estavam temporariamente imunizados com as moléculas protetoras

3 O método foi testado também em animais doentes, que já haviam sido infectados com o vírus. Eles se recuperaram e desenvolveram imunidade temporária contra a doença. A maioria das cobaias que não recebeu o tratamento morreu

Valdo Virgo/CB/D.A Press

O processo



O anticorpo reconhece uma proteína na superfície do vírus e se liga a ela



O processo impede que o vírus penetre nas células da pessoa infectada, bloqueando a infecção

Isso comprova que o vírus tem um ponto fraco, que pode servir como alvo em terapias contra a doença

Os pesquisadores acreditam que esse mecanismo possa ser reproduzido no desenvolvimento de um tratamento ou de uma vacina contra a dengue

Grupo internacional de cientistas usa molécula gerada pelo corpo para combater o tipo 2 da doença e consegue evitar a infecção em ratos. Segundo os pesquisadores, a combinação pode funcionar contra as outras três morfologias do vírus

Anticorpo humano em vacina contra a dengue

» ROBERTA MACHADO

Quando uma pessoa é infectada com o vírus da dengue, a cura vem na forma de anticorpos produzidos por ela mesma. Essas moléculas feitas sob medida continuam sendo produzidas mesmo depois que o indivíduo melhora, e se encarregam de manter a doença longe para sempre. Um grupo internacional de pesquisadores investigou esse processo natural de imunização para tentar combater a febre tropical sem que o corpo tenha de passar por esse demorado processo. Em testes com ratos, foi possível observar como o anticorpo humano impede a infecção e identificar um ponto fraco no vírus. A descoberta pode ser usada como base para a criação de uma vacina e/ou de um medicamento contra a doença.

O experimento descrito hoje na edição on-line da revista *Science* foi feito com um anticorpo específico contra o tipo 2 da dengue — ao todo, são quatro, todos com registros de casos no Brasil. De todas as variações do vírus, essa é a considerada mais complexa, por ter uma estrutura que muda de forma durante a invasão a um organismo. A molécula 2D22, retirada de uma pessoa que havia desenvolvido imunidade a esse tipo da doença, provou ser

eficiente contra todas as morfologias do micro-organismo.

“Nós isolamos um glóbulo branco do sangue de uma pessoa que havia se tornado imune à infecção da dengue depois de uma contaminação natural. Isolamos o gene de um único sistema imune de célula que estava fazendo esse anticorpo no corpo do doador. Então, agora, podemos produzir quantidades ilimitadas do anticorpo em laboratório usando esse gene”, conta James Crowe Jr., diretor do Centro de Vacinas na Universidade Vanderbilt, nos Estados Unidos.

O anticorpo foi introduzido em ratos que haviam sido infectados com o vírus da dengue e se recuperaram da doença. Outros experimentos do tipo acabavam levando ao agravamento do estado clínico das cobaias. Alguns animais receberam a molécula antes de serem inoculados com o vírus. Esses desenvolveram um tipo de imunidade temporária e nem mesmo chegaram a ficar doentes. A maioria dos bichos que não recebeu nenhum tratamento morreu.

Graças à técnica de criomicroscopia eletrônica, os pesquisadores conseguiram congelar as amostras do anticorpo e visualizar em detalhes o mecanismo usado pela molécula para debelar o vírus. Eles viram que o 2D22 usa estruturas



Nenhum remédio até agora foi eficaz contra a dengue. Nem antiviral nem vacina. Estudos isolados mostram um menor nível de mortalidade, mas são resultados que não nos permitem tirar qualquer conclusão”

Vera Magalhães, professora de doenças infecciosas na Universidade Federal de Pernambuco

especializadas, como um sistema de chave-fechadura, que se conecta às proteínas presentes na superfície do vírus, evitando, assim, que ele penetre nas células e cause a infecção.

Os pesquisadores também observaram que a molécula tem uma função que impede o agravamento da doença por outros anticorpos, efeito comum nas pessoas que desenvolveram imunidade contra

uma variação da dengue e acabam infectadas por outra. Todos esses efeitos, no entanto, são temporários. Como nenhum dos animais estava produzindo o anticorpo, eles não ficaram permanentemente protegidos contra a dengue, o que acontece com uma pessoa que desenvolve o mecanismo de defesa naturalmente.

Coquetel

Mas, com base nesses resultados, os cientistas acreditam que pode ser possível desenvolver um medicamento ou uma vacina contra o vírus. Todos os anos, 400 milhões de pessoas são infectadas pela febre tropical, mas, até hoje, não há medicamento que seja receitado especificamente para combater o patógeno. “Na verdade, nenhum remédio até agora foi eficaz contra a dengue. Nem antiviral nem vacina. Estudos isolados mostram um menor nível de mortalidade, mas são resultados que não nos permitem tirar qualquer conclusão”, afirma Vera Magalhães, professora de doenças infecciosas na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

O tratamento atualmente é sintomático, consiste no controle dos danos causados pela doença até que o corpo desenvolva uma defesa natural contra ela. “A geração de

anticorpos após a infecção envolve diversas etapas, como o reconhecimento e o processamento do antígeno, que é a parte do micro-organismo que vai induzir a geração de anticorpos, e a apresentação dele para as células T. Essas vão auxiliar as células B a se diferenciarem em estruturas especializadas chamadas plasmócitos, que secretam anticorpos no organismo do indivíduo infectado”, explica, em entrevista por e-mail ao *Correio*, os imunologistas Juliana Bordignon e Priscilla Fanini Wowk, pesquisadores em Saúde Pública do Instituto Carlos Chagas, na Fiocruz do Paraná.

Os pesquisadores esperam combinar a estrutura do 2D22 com anticorpos já desenvolvidos em laboratório contra as outras variações da dengue, como uma forma de criar um coquetel que imunize os pacientes. Para criar uma vacina forte o suficiente contra a doença, eles teriam de criar um composto capaz de estimular uma resposta imune que combata as quatro variações da doença — os últimos avanços mostraram bons resultados para os tipos 3 e 4, mas não foram eficientes contra a variação 1 e 2. Os anticorpos estão sendo preparados para a nova fase dos estudos, que devem permitir a condução de testes clínicos nos próximos anos.

INFECTOLOGIA

Descoberta molécula que ativa fungo da candidíase

Pesquisadores britânicos desvendaram um dos mecanismos que causam a candidíase. Uma pequena molécula chamada Rsr1 é a arma usada pelo fungo *Candida albicans* para penetrar nas defesas naturais do organismo e se instalar nele, causando danos à boca, à geni-

tália ou à corrente sanguínea da pessoa infectada. A pesquisa, apresentada em Praga, no Encontro Anual da Sociedade de Biologia Experimental, surge como um importante passo para o desenvolvimento de tratamentos mais eficientes contra o micro-organismo.

A *Candida* normalmente é inofensiva e pode ser encontrada na microbiota humana — na maior parte do tempo, o corpo humano mantém o fungo sob controle, na forma de levedura. No entanto, quando há um comprometimento do sistema imune, o fungo assume uma forma agressiva e passa a produzir filamentos longos, capazes de penetrar nos tecidos e criar colônias infecciosas. A condição pode levar à morte e é ainda mais preocupante em pacientes submetidos a transplantes

de órgão e soropositivos.

Um dos desafios dos cientistas é compreender melhor esse mecanismo de transformação do fungo e encontrar uma forma de barrar o processo. Ao analisar como a *Candida* age, os pesquisadores da Universidade de Aberdeen, no Reino Unido, identificaram o papel crucial desempenhado pela molécula Rsr1 na invasão. “Ela ajuda os filamentos a penetrar nos tecidos e através de barreiras”, explica Tina Bedekovic, que integra o grupo do estudo. “Sem a Rsr1, a habilidade do

fungo provocar uma doença é significativamente reduzida”, resume a pesquisadora.

O trabalho, agora, se volta para identificar a chave que ativa o uso da molécula essencial para a infecção, o que pode indicar um caminho para o desenvolvimento de um novo tratamento clínico contra a *Candida*. O maior desafio é interromper o processo de invasão do micro-organismo sem atingir acidentalmente ações benéficas de células do paciente e semelhantes ao Rsr1. “Se for parte de um ca-

nal específico dos fungos que controla o crescimento, ele poderia ser atingido com drogas terapêuticas e não causar danos ao paciente”, ressalta Bedekovic.

Os pesquisadores planejam investigar que moléculas podem se ligar ao Rsr1 na *Candida* e, então, identificar o ativador usado para o desenvolvimento desses filamentos invasores. Dessa forma, poderiam desenvolver um medicamento capaz de bloquear a ação da molécula agressiva e barrar o processo de infecção.