

Droga para o 3^o mundo

Remédio produzido de forma alternativa por pesquisadores brasileiros oferece um novo modelo de baixo custo para o desenvolvimento de fármacos

As multinacionais farmacêuticas costumam propagandar que o custo do desenvolvimento de um novo remédio é da ordem de US\$ 800 milhões. Nove fora perdas com fracassos e todo o gasto com marketing colocados nessa conta (que muitos dizem ser, na verdade, a maior parte), ainda é um valor que torna o desenvolvimento de fármacos originais uma atividade praticamente possível apenas às multinacionais de países ricos. Ao menos essa é a noção que se costuma ter.

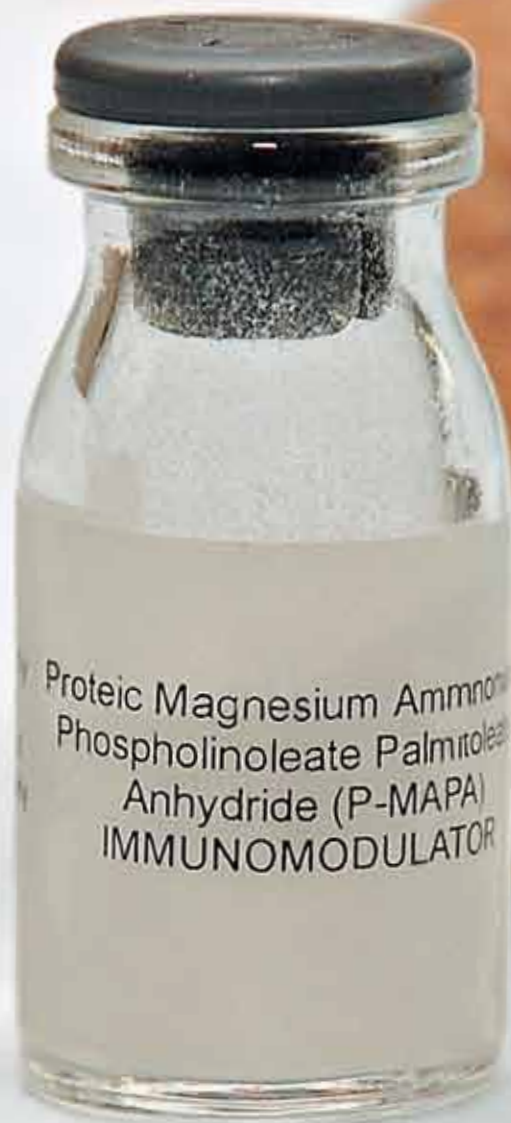
Uma história bem diferente está sendo contada por um grupo de cientistas brasileiros. De modo alternativo, sem apoio do governo ou da indústria, eles subverteram o modelo tradicional de pesquisa farmacológica e desenvolveram um composto 100% nacional, com potencial para tratar infecções virais (incluindo a aids), não-virais (tuberculose e malária) e tumores, a um custo estimado de US\$ 10 milhões.

A diferença impressionante de valor é só o resultado mais prático de um longo processo de persistência, com erros, acertos, diversas portas na cara, desistências e retomadas que se estende desde a década

de 1950, quando um médico de Birigui (noroeste de São Paulo) intrigado com fungos começou a testá-los na esperança de encontrar uma cura para o câncer.

O trabalho de Odilon da Silva Nunes acabaria levando ao desenvolvimento do P-Mapa, medicamento que mostrou, em experimentos com animais e estudos preliminares com humanos, agir como imunomodulador. Ou seja, ele é capaz de reequilibrar o sistema imunológico abalado pelo ataque de tumores, vírus, bactérias ou protozoários, tornando-o mais forte para combatê-los. Essa habilidade foi confirmada em estudos conduzidos nos NIH (Institutos Nacionais de Saúde), dos EUA.

A pesquisa que começou isolada no laboratório caseiro de Odilon – sozinho ele bancava seus experimentos, o biotério, a fermentação dos fungos –, e por décadas enfrentou resistência das universidades, de agências de fomento e da indústria, hoje reúne cerca de 150 pesquisadores no Brasil (de instituições como Unesp e Unicamp) e no exterior, em um esquema de rede aberta de pesquisa que se assemelha às plataformas de desenvolvimento de





P-MAPA EM AÇÃO

Hamster que recebeu o composto (acima) não desenvolveu tumor, ao contrário do grupo controle (alto)



MODELO DE DIABETES

Renata Callestini induz a doença em ratos para estudar a cicatrização

software livre. Foi a saída encontrada para driblar as dificuldades de criar um remédio novo em um país sem essa tradição.

A Farmabrazilis, ONG criada por Iseu Nunes, filho de Odilon (morto em 2001), para coordenar a rede internacional de pesquisas, detém a patente do composto e o distribui para os interessados em fazer pesquisa. A droga foi colocada em domínio público, com as descobertas disponíveis a todos. O compromisso assumido pelos cientistas é que assim que todas as fases de pesquisa estiverem cumpridas, inclusive os testes clínicos, e o P-Mapa for aprovado pelas agências regulatórias, a propriedade intelectual e os royalties serão liberados sem custos desde que seja para uso em programas de saúde pública. "A regra é: recebeu de graça, dá de graça. Não é presente para multinacional", afirma Iseu.

Nesse contexto, a equipe da Farmabrazilis resolveu direcionar as pesquisas para as moléstias que atacam populações mais pobres, as tais doenças negligenciadas, assim chamadas porque não ganham atenção da indústria. Em março deste ano, por exemplo, o fármaco foi apresentado como alternativa para o tratamento de tuberculose no 3º Fórum Mundial Stop TB. "Uma vez que o P-Mapa estimula o sistema imunológico, tomado junto com a medicação padrão pode aumentar sua eficiência, possivelmente também diminuindo a duração do tratamento, que hoje é de seis meses e é um dos fatores para seu abandono", explica Iseu.

Essa alternativa vem sendo considerada um modelo que poderia ser seguido fora do Primeiro Mundo para solucionar suas carências de medicamentos. A possibilidade foi aventada em um estudo que agora está evoluindo para o doutorado na Unicamp. "O que sabemos sobre conhecimento nos mostra que quanto mais colaborativo for o processo de sua produção, maior será o avanço. Se não há interesse em deter o monopólio, mas em resolver um problema, quanto mais visões diferentes estiverem contribuindo, as chances de encontrar soluções criativas serão muito maiores", afirma Lea Velho, professora do Departamento de Política Científico-Tecnológica e orientadora da

pesquisa do jornalista Carlos Fioravanti.

"A descoberta do P-Mapa, a pesquisa sobre seus efeitos e seu desenvolvimento revelam como a produção de ciência em um país em desenvolvimento funciona ou poderia funcionar. (Mostram) que a descoberta e o desenvolvimento de medicamentos podem ser feitos em outro ambiente que não os estritamente controlados e dotados de recursos materiais e financeiros quase ilimitados das empresas farmacêuticas", escreve o pesquisador em trabalho feito em 2007 na Universidade de Oxford.

Fleming brasileiro

Para entender a importância da história do P-Mapa vale a pena voltar ao seu início, em 1954, quando o então jovem Odilon, recém-formado em Medicina na Universidade Federal do Paraná, voltou para sua cidade e iniciou as pesquisas. O interesse por fungos vinha da infância, quando ele observou funcionários da fazenda de café do pai curando feridas quando colocavam fungos sobre elas. A partir disso, passou a colecioná-los em qualquer lugar onde eles crescessem: madeira podre, pedaços de queijo, sangue. Depois preparava uma mistura e cobria ferimentos de animais com eles. Isso continuou até antes de ele ir para a faculdade, quando já tinha percebido que alguns fungos combatiam infecções e eram cicatrizantes.

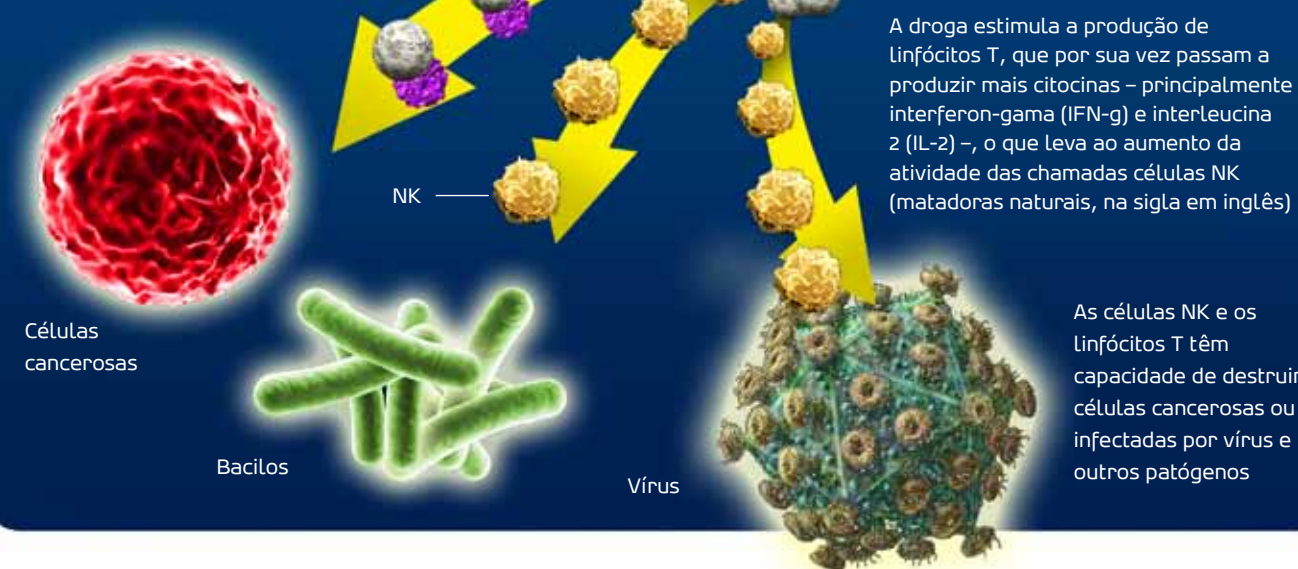
Na volta a Birigui, a brincadeira de menino ganhou um objetivo. Odilon queria achar uma cura para o câncer. "Ele tinha uma teoria de que a doença surgiria

Medicamento que age como modulador do sistema imunológico foi obtido após testes com mais de mil extratos de fungo em um trabalho de pesquisa de um obstinado médico do interior de São Paulo por mais de duas décadas; o composto foi colocado em domínio público

Mecanismo de ação do P-Mapa

O composto atua como um modulador do sistema imune, ou modificador de resposta biológica. Isso significa que diante de uma ameaça, seja ela um tumor, um vírus ou protozoários e bactérias, o composto altera o sistema para que ele possa combater as doenças

O IFN-g apresenta propriedades antivirais, antitumorais e imunorreguladoras



Samir Falestini

por conta de um desequilíbrio iônico nas células e que seria possível combater a doença restabelecendo esse equilíbrio. Ele não conseguiu provar isso, mas essa ideia serviu como ferramenta para começar a desenvolver o produto", conta Iseu.

O médico acreditava que o tumor teria uma carga negativa, de modo que um composto com carga positiva corrigiria o problema. Para ele, uma proteína que se ligasse a um metal, como o magnésio, poderia desempenhar esse papel. Sem ter formação em Química, deduziu que a melhor forma de obter uma substância assim era colocar os fungos para trabalhar para ele, "fazendo o papel de 'químicos naturais'", explica o filho. Na época, o único câmpus da região ficava em Araçatuba, a 15 km de Birigui, da Faculdade de Odontologia, posteriormente encampada pela Unesp. Ali Odilon entrou em contato com o patologista Celso Martinelli, que tinha interesse por câncer e o ajudou a estabelecer parâmetros científicos.

Era o início de um longo trabalho em busca de um composto que pudesse atacar

células tumorais sem afetar as saudáveis. No fundo de sua casa, Odilon mantinha um biotério com cerca de 30 camundongos inoculados com linhagens tumorais, onde experimentava o material. Ao longo das experiências, Iseu, que cresceu cuidando de camundongos, estima que foram testados mais de mil extratos.

Com o tempo ele isolou um extrato que reagia bem com magnésio e aparentemente causava a regressão de tumores e não era tóxico, uma vez que os animais tratados continuavam saudáveis. Em 1973, ele conseguiu extrair cristais puros do composto produzido a partir da fermentação do fungo e o chamou de SB-73 (SB de *Streptomyces brasiliensis*, o nome que ele deu para o fungo que estava usando).

Na sequência o produto foi usado para tratar cachorros com parvovirose, durante epidemia que ocorreu nos anos 1980. Cerca de 250 animais foram medicados, com uma taxa de recuperação de 95%. Galinhas com o vírus newcastle também apresentaram 100% de recuperação após serem tratadas por quatro dias com o remédio.

Também obteve bons desempenhos com a regressão de cânceres e não conseguia entender como uma droga podia agir contra doenças tão diferentes.

A grande sacada de Odilon, provavelmente não intencional, foi testar os extratos de fungos em camundongos com tumores, em vez de aplicá-los em placas de cultura de bactérias.

"Se ele fosse um químico, teria talvez chegado a um medicamento citotóxico, pois teria sido mais fácil trabalhar com experimentos *in vitro*. Por esse caminho ele teria selecionado fungos que matassem tumores em placas, porém com alta toxicidade. Por ser médico, ele privilegiava os trabalhos com seres vivos e, ao selecionar fungos que produziam extratos que ao mesmo tempo atuavam no câncer e não matavam os animais, chegou a um imunomodulador de amplo espectro de atuação e com baixa toxicidade", conta Iseu. "Odilon não era um maluco no fundo do quintal, nem um pajé. O que ele fazia não tinha nada de acaso. Ele tinha método científico", defende.



Eléna Assumpção

PROVA DE TOXICOLOGIA

José Américo alimenta um dos macacos-prego criados no câmpus de Araçatuba; teste com os animais mostrou que droga tem baixa toxicidade

Odilon, no entanto, não conseguia ir adiante. Mesmo tendo o método, ele não falava na linguagem da ciência (ele dizia que não queria ficar amarrado à burocracia dos cientistas). Como escreve Fioravanti em seu trabalho, o “erro estratégico” de Odilon foi não ter publicado nada e permanecido em silêncio por décadas. Quando procurava universidades ou indústrias químicas na região de Birigui, não era bem recebido, uma vez que só levava na mão “um pó branco e imagens de camundongos curados”. Era visto sem credibilidade.

Desde a Segunda Guerra Mundial, a penicilina, também obtida a partir de um fungo, ganhava o mundo, e Odilon via no médico Alexander Fleming, descobridor da substância, um “modelo de persistência”, como conta Iseu. O inglês também enfrentou o ceticismo da academia, e sua pesquisa só foi para a frente após receber o apoio de Howard Florey e Ernest Chain, da Universidade de Oxford, que publicaram os achados e sistematizaram sua produção. Também havia ali um quesito “necessidade” chamado guerra. Infecções estavam matando mais os soldados que o combate em si, e os Estados Unidos tinham interesse em financiar pesquisas de novas drogas. Tanto que foi lá, e não na

Inglaterra, que a penicilina realmente se desenvolveu e virou remédio.

Alianças e a aids

Em meados da década de 1980, Iseu tinha acabado de se formar em Administração de Empresas na Fundação Getúlio Vargas quando foi chamado de volta a Birigui. Odilon pedia ajuda. “Eu disse que tínhamos de procurar uma universidade, e ele ri: ‘Você é um gênio mesmo. Só que eu estou procurando uma universidade há 20 anos’. Apesar do sarcasmo, me deixou tentar”, conta Iseu.

Ele resolveu procurar a Unicamp para fazer a caracterização do composto. Pediu a seu pai que escrevesse um artigo com os resultados e o levou com amostras e fotos. “Perguntei quem poderia fazer a análise química e soube do Nelson Durán”, lembra. O chileno radicado no Brasil se empolgou com a história e concordou em participar voluntariamente. Não havia aqui um envolvimento da instituição, mas do pesquisador. Ele enviou o composto para o Chile para analisá-lo e entrou no time da família Nunes.

Juntos, Iseu, Durán e Odilon criaram uma ONG em 1987 para impulsionar a pesquisa, o embrião do que seria a Farmabrilis anos depois. Mesmo depois de

caracterizado, o composto teria de passar por muitas fases que eles sozinhos não teriam como desempenhar. E não havia no país estrutura formal de desenvolvimento de fármaco, então começaram a procurar parceiros. “Não tínhamos dinheiro, não havia projeto oficial que bancasse esse tipo de pesquisa, a indústria nacional não investia nisso, a multinacional também não porque o Brasil não reconhecia patente, então estávamos pesquisando em um deserto absoluto”, afirma Iseu. “Concluímos que se chegássemos ao final de um produto farmacêutico, sabe-se lá quando, teríamos criado competência no desenvolvimento de fármaco no país.”

Nos anos seguintes eles atraíram dezenas de pesquisadores. “Esse modelo de estrutura mostrou que é possível se tivermos gente competente disposta a trabalhar. Fazer o bem é uma grande estratégia de convencimento. Criamos uma rede quando não existia a ideia de rede”, complementa Durán, diretor-científico da Farmabrilis.

De volta à Unesp, em 1990, conseguiram confirmar a baixa toxicidade do composto com testes com animais do Núcleo de Procriação de Macacos-Prego, câmpus de Araçatuba. “Foram aplicadas doses cem vezes maiores que as previstas para uso em humanos e os macacos não tiveram efeito colateral. Toda droga é tóxica, mas essa é bem pouco”, afirma o anatomista José Américo de Oliveira, coordenador do núcleo.

A fase pré-clínica foi fundamental para que o grupo alcançasse seus principais resultados no ano seguinte, com pacientes com aids. Naquele momento a epidemia explodia, só existia o AZT e o país ainda não o importava para o sistema de saúde. Era a “necessidade” que o remédio de Odilon precisava.

Um grupo de médicos do Centro Corsini, em Campinas, que cuidava de pacientes com o vírus da aids, se interessou pelo composto. “Como não era tóxico e naquela época aids era sentença de morte, foi feito um limitado ensaio clínico com 25 pacientes”, explica Iseu. Os resultados foram “notáveis”, lembra ele. O nível de células T-4, destruídas pelo vírus, voltou a subir, os pacientes ganharam peso e as infecções oportunistas desapareceram.

Apesar dos resultados, a aids não foi a “Segunda Guerra” do P-Mapa. Os governos estadual e federal, apesar de terem mostrado interesse inicialmente, não deram cabo ao desenvolvimento, decidindo por fim importar o AZT. A indústria continuou ausente e os pesquisadores não conseguiram evoluir para a fase 2 de testes clínicos. Nessa altura, no entanto, o composto tinha ganhado a imprensa, o que foi o caos, lembra Iseu. “A encrenca ficou gigantesca, as pessoas vinham pedir o remédio. Acabamos fechando as portas.”

P-Mapa global

O impacto foi tamanho que a rede se desmantelou, e as pesquisas, se não chegaram a parar totalmente, rarearam bastante. Só voltariam a deslanchar anos depois, quando Iseu e Durán criaram a Farmabrilis, em 2000, e ampliaram o efeito da molécula. “Decidimos abrir de vez a pesquisa, não mais contar com indústria, com governo, com ninguém”, afirma Iseu.

Organismos internacionais se interessaram e passaram a bancar as pesquisas, em especial os NIH. Foi com eles que se comprovou o mecanismo de ação do medicamento, já evoluído e batizado como P-Mapa. Os testes mostraram que o composto induz as células imunológicas a produzirem moléculas conhecidas como interferon-gama, que apresentam atividades antitumorais e antivirais. “O P-Mapa é um modificador de resposta biológica, podendo aumentar ou diminuir a resposta do sistema imunológico que esteja deficiente em alguns mecanismos”, explica Durán.

Único teste clínico feito com humanos, com pacientes com aids, mostrou que o P-Mapa melhora o quadro geral dos doentes ao modular seu sistema imune. Experimentos com animais também mostraram seu potencial contra hepatite C, tuberculose, malária e câncer

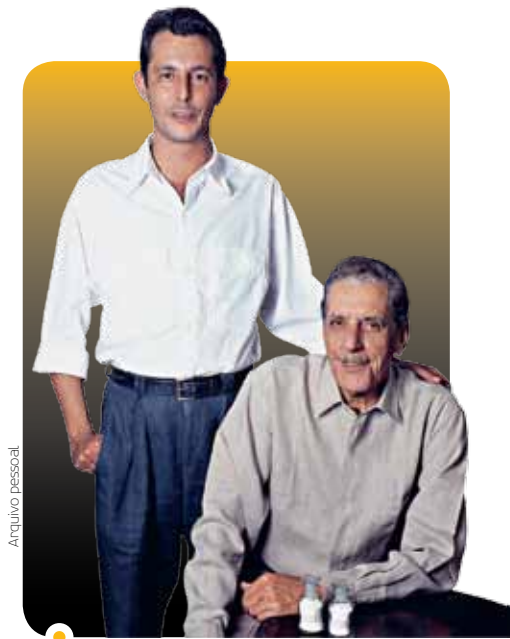
Um dos resultados mais promissores foi apresentado recentemente em um trabalho conduzido no Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA (Niaid, na sigla em inglês) e publicado na *Antiviral Research*. O estudo foi feito com camundongos infectados com o letal Punta Toro Virus, que destrói o fígado do portador.

O desempenho do P-Mapa foi comparado com o Ribavirin, medicamento mais comum usado contra hepatite C. Ambos foram eficazes em manter 100% dos animais vivos, mas o composto brasileiro foi aplicado em dose única, 24 horas após a infecção, enquanto a droga padrão começou a ser aplicada 4 horas antes e foi injetada ao longo de cinco dias.

Para Iseu, os dados são promissores porque podem trazer uma alternativa para o tratamento de hepatite C. “Se o P-Mapa revelou-se tão bom quanto o Ribavirin, os dados permitem pensar que no futuro ele pode ser proposto para uma utilização conjunta de tratamento da doença”, diz. Há duas vantagens. O Ribavirin é administrado junto com interferon exógeno, que atua como imunomodulador, mas apresenta efeitos tóxicos. O P-Mapa aplicado como adjuvante poderia reduzir as doses dos dois remédios, diminuindo os efeitos indesejáveis e também o custo.

Na Unesp, três estudos estão sendo conduzidos pela equipe de Renata Callestini Felipini, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, que foi aluna de Celso Martirelli e desde a graduação queria estudar o P-Mapa. A patologista bucal busca o efeito da droga em outras doenças: diabetes, osteoporose e câncer bucal. Os resultados obtidos até o momento são promissores.

Os hamsters que foram inoculados com câncer e tratados com P-Mapa praticamente não desenvolveram a doença, em comparação com o grupo controle. A ideia era checar se o medicamento seria capaz de evitar o surgimento da doença, então ele foi aplicado ao mesmo tempo em que a substância carcinogênica. Após 22 semanas, os animais medicados ou não desenvolveram nenhum tumor visível ou tiveram uma doença bem menos agressiva que o grupo controle. Ainda falta avaliar as modificações microscópicas.



Arquivo pessoal

NEGÓCIO DE FAMÍLIA

Iseu encampou o sonho do pai, Odilon, e criou a rede que ampliou seus estudos

Nos ratos em que foi induzida a diabetes, a droga foi aplicada após uma semana, e os resultados iniciais apontaram uma redução significativa do nível de glicemia. “Se extrapolássemos para humanos com diabetes tipo 1, que aplicam insulina, por exemplo, de três a cinco vezes por dia, a redução poderia levar a uma diminuição da dosagem”, explica Renata. O resultado sugere que o P-Mapa pode ter outros mecanismos de ação. Como o composto atua no organismo, em vez de na doença (a melhora observada é indireta), as aplicações podem ser as mais variadas.

Um dos problemas da diabetes é que ela causa alterações no processo inflamatório e reparatório, prejudicando a cicatrização, o que torna complicada, por exemplo, uma cirurgia odontológica. Os pesquisadores querem checar agora como fica esse processo após a extração de um dente. “As células que fazem a reparação são células de defesa, então vamos ver se um imunomodulador pode ajudar.”

Assim como a rede global do P-Mapa, ela própria coordena uma minirrede no câmpus para pesquisar em tantas frentes. “É possível fazer quando se tem vontade, sem melindres. Afinal, ciência não tem quintal. O conhecimento não é meu, é nosso.”