

DESAFIOS CIENTÍFICOS E AMBIGUIDADES ADMINISTRATIVAS

Luiz Hildebrando Pereira da Silva

Neste núcleo temático de *Ciência e Cultura*, conhecidos e competentes pesquisadores em parasitologia discorrem sobre o estado da arte, a evolução de conhecimentos e as pesquisas em curso sobre os parasitas e sobre malefícios que eles provocam como agentes ou como vetores de doenças humanas e animais. Deixando aos especialistas as informações de detalhe sobre os parasitas selecionados, iremos abordar aspectos gerais relativos ao progresso na pesquisas em doenças parasitárias e sobre vetores (ecto-parasitas) de doenças infecciosas e parasitárias. Iremos analisar, em particular, ambigüidades que dominam certos centros de decisão de instituições acadêmicas, sobre a natureza e a importância da pesquisa nessa área. A primeira ambigüidade consiste no questionamento sobre a prioridade das pesquisas nessas disciplinas, em função da queda na incidência de causas infecciosas na morbidade e na mortalidade registradas no país. Seria, segundo alguns, o momento de inverter prioridades nas áreas de pesquisa biomédica, favorecendo as doenças degenerativas e neoplasias, que se tornam (quantitativamente) dominantes nas estatísticas do país. Efetivamente, a diminuição relativa da morbidade e mortalidade por causas infecciosas é uma realidade. Ela provém da evolução demográfica, associada a melhoria de saneamento básico, além dos progressos nos meios de controle e combate às doenças infecciosas e parasitárias: vacinas, antibióticos e quimioterápicos, inseticidas etc. A figura do Jeca Tatu de Monteiro Lobato, anemiado pelo amarelão (ancilostomíase) pertence ao passado. Entretanto, nas áreas rurais do norte e nordeste do país, as grandes endemias como a malária, as arboviroses e zoonoses (muitas ainda mal identificadas), as leishmanioses, a esquistossomose, as micoses cutâneas e profundas, a hanseníase, as doenças diarréicas infantis e outras são ainda patologias dominantes. O mesmo se vê nas periferias das grandes cidades, com a tuberculose, as infecções de origem hídrica e outras. Em áreas urbanas de todo o país, mesmo aquelas beneficiadas por saneamento básico, o vírus da dengue, transmitido pelo mosquito *Aedes*, vem provocando epidemias com altos níveis de morbidade e mortalidade. Em áreas rurais reservadas ao ecoturismo tem-se observado a transmissão da febre amarela, a partir de reservatórios primatas e de mosquitos silvestres. Em região rural con-

**BOAS
PESQUISAS EM
EPIDEMIOLOGIA
ESTÃO LONGE
DE SER
APENAS
DESCRITIVAS.**

siderada extremamente saneada, como os arredores de Campinas e o campus da Escola de Agronomia de Piracicaba, tem havido transmissão de *ricketsias*, agente da febre maculosa, transmitida por carrapatos. Os reservatórios da infecção foram identificados como sendo as capivaras que se reproduzem em liberdade nas várzeas dos rios tributários do Piracicaba. Seria portanto ilusório julgar que estamos nos livrando dos parasitas e dos agentes infecciosos transmitidos por artrópodos. Na verdade, verifica-se no país uma evolução dos ecossistemas relacionados com as modificações no meio ambiente introduzidas pelo homem. Velhas doenças infecciosas desaparecem e novas emergem enquanto outras, mais velhas ainda, reemergem. Ilusório ainda pensar que o “progresso” levará ao desaparecimento dessas patologias. Sem falar na epidemia de AIDS, que se estende internacionalmente, há outros exemplos recentes em países avançados: a costa leste dos Estados Unidos, em virtude do “progresso” das comunicações aéreas, foi invadido em 1999 pelo West Nile Virus, agente originário da África de uma encefalite humana propagada por mosquitos culicídeos (os pernilongos comuns) infectando aves

e mamíferos silvestres que se transformam em reservatórios da infecção. O vírus disseminou-se na costa leste americana, se estendeu agora para a Flórida, ganhou a América Central e é esperado, sem dúvida, para breve provocando casos humanos de infecção no Brasil.

O “progresso” na indústria alimentar, com o aproveitamento de carcaças para produção de farinhas na alimentação do gado bovino na Europa, provocou o drama da vaca louca, com numerosos casos humanos de encefalite espongiiforme provocado por um novo agente infeccioso — o *prion*. O preço a pagar

pelas sociedades humanas para manter os agentes infecciosos e seus vetores sob controle é o de uma permanente vigilância e um esforço constante de estudos e análise, mantendo um nível elevado de pesquisa científica e tecnológica capaz de realizar essa vigilância e de criar ou atualizar métodos de controle.

Uma segunda fonte de ambigüidade diz respeito à “qualidade” das pesquisas que se realizam em relação às patologias infecciosas e parasitárias. Desenvolve-se, mesmo em certos meios, a idéia de que as pesquisas nessas disciplinas são apenas descritivas (uma vez que já se conheceria tudo sobre bases científicas dessas patologias) sem acrescentar novos conhecimentos científicos.

Deve-se dizer, para começar, que as boas pesquisas em epidemiologia estão longe de ser apenas descritivas. O caso das doenças por *prion* e, em particular, da encefalite espongiiforme bovina (doença da vaca louca) é um bom exemplo. Foi baseado em dados epidemiológicos que Gajdusek, nos anos 1950-60, deduziu a origem infecciosa do “kuru” e sua transmissão pelo canibalismo. O kuru,

patologia de natureza neurodegenerativa, era observada em comunidades humanas da Nova Guiné. Sua lenta evolução sugeriu a hipótese do “vírus lento” como agente etiológico. Foram ainda dados epidemiológicos que fizeram convergir as interpretações sobre as origens “infecciosas” do *scrapie*, doença neurodegenerativa de carneiros e das doenças humanas de Creutzfeldt-Jakob e a síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, consideradas anteriormente como de origem genética. As bases infecciosas dessas patologias, unificando sua etiologia e depois, além delas, a da encefalopatia espongiforme bovina, só se confirmaram a partir dos anos 70 com a transmissão experimental por inoculação a roedores e primatas. Finalmente, apenas nos anos 80-90, com o desenvolvimento da biologia molecular, conseguiu-se eliminar a contradição entre as características genéticas e infecciosas dessas patologias, pela identificação da proteína *prion* (PrP), agente infeccioso desprovido de ácidos nucléicos. As bases de patogenicidade das doenças provocadas por *prions*, foi proposta por Prusiner (prêmio Nobel de 1996). Vê-se, assim, que as investigações epidemiológicas permitiram prever com mais de 40 anos a natureza infecciosa dessas patologias e orientaram, desde então, as pesquisas de identificação dos mecanismos envolvidos.

Nesta edição de *Ciência e Cultura* os leitores poderão ter a comprovação da potencialidade de pesquisas epidemiológicas recentes bem conduzidas. Elas envolvem a utilização de metodologias atualizadas nas áreas da imunologia e da biologia molecular e investimentos de tempo e trabalho no terreno. No caso de malária, permitiram identificar mecanismos de transmissão em áreas endêmicas da Amazônia, a partir de reservatórios humanos de infecções assintomáticas (ver artigo de Erney P. Camargo). No caso da leishmaniose, permitiram identificar a disseminação da transmissão em áreas urbanas. Em ambos os casos, esses achados epidemiológicos implicam na reformulação de metodologias de controle.

Mas, no que diz respeito à qualidade das pesquisas em parasitologia e a contribuição que elas têm dado ao conhecimento científico de base, há outra ambigüidade. Consideram alguns que o parasitologista pesquisa apenas como um laboratorista para fazer diagnóstico, usando o microscópio e identificando parasitas intestinais ou hemoparasitas. Na verdade, as pesquisas em parasitologia vêm adquirindo um alto grau de sofisticação, a partir da revolução da biologia molecular nos anos 1970-80, adquirindo mesmo uma posição de vanguarda na exploração dos fenômenos vitais, com enorme repercussão sobre o conhecimento básico em biologia e nas disciplinas biomédicas de modo geral.

Nos artigos deste núcleo temático, os diferentes autores abordam

vários exemplos desses tipos de pesquisa mas nos permitimos aqui avançar alguns exemplos.

O primeiro deles é relativo a ivermectina. Um produto isolado empiricamente nos anos 1980 — a avermectina, produzida por *Streptomyces avermectilis* — mostrou uma forte ação contra nematóides. Estabelecida a natureza química desse antibiótico — uma lactona macrolítica — sintetizaram-se análogos e foi assim produzido um de hidroderivado, a ivermectina, com menor toxicidade. Verificou-se, então, que o mecanismo de ação da droga era o de inibir a junção neuromuscular produzindo paralisia em nematóides e insetos. A ivermectina vem sendo utilizada como droga de escolha na oncocercose desde 1987, produzindo efeitos sensoriais de redução da incidência na África Ocidental. Um novo passo foi dado mais recentemente: foram identificadas e clonadas as sub-unidades de receptor do canal do cloro (glutamato-dependente) de *Caenorhabditis elegans*. Pôde-se, então, identificar a sub-unidade alvo da ivermectina e produzir a respectiva molécula recombinante sob forma solúvel. A indústria farmacêutica dispõe, assim, de um sistema solúvel para teste em tubo de ensaio de análogos inibidores da junção neuromuscular e numerosos produtos vêm sendo identificados. A indústria farmacêutica tem, hoje, metas prioritárias de identificação de mediadores neuronais e neuromusculares e de seus respectivos inibidores para uso em neurologia e psiquiatria, a descoberta da ivermectina representa um avanço de grande utilidade na orientação das pesquisas dos homólogos ativos em mamíferos e no homem.

Um segundo exemplo refere-se aos avanços na identificação dos mecanismos de diferenciação dos

linfócitos T da família CD4+ em linhagens TH1 e TH2 que tem grande interesse em imunologia humana. Os estudos experimentais em camundongos sobre resposta imune na leishmaniose tegumentar por *Leishmania major* mostraram a diferença genética entre linhagens de animais sensíveis (as lesões evoluem progressivamente) e resistentes (as lesões cicatrizam). Mostrou-se que nas linhagens resistentes, as células T-CD4+ secretam citocinas inflamatórias, particularmente IFN-g, que ativa os macrófagos que destroem então os parasitas fagocitados; ao contrário, nas linhagens sensíveis, as células T-CD4+ secretam a citocina IL-4 que inibe a ativação dos macrófagos, permitindo a proliferação dos parasitas em seu interior. Esses resultados foram importantes para definir as famílias de T-CD4+ -TH1 e T-CD4+-TH2. Experiências de *knock-out* dos genes IL-4 e IFN-g confirmaram o papel essencial dos produtos desses genes na diferenciação dos linfócitos T-CD4+ para uma ou outra das vias. Julgava-se que um produto do parasita seria responsável pela indução da via de diferenciação TH2, favorável a ele. Os circuitos

**A
DESCOBERTA
DA
IVERMECTINA
REPRESENTA
UM AVANÇO
DE GRANDE
UTILIDADE...**

parecem ser mais complexos, dependendo do parasita e de seu inseto vetor. Sabe-se que a diferenciação para TH1 depende de citocina IL-12, secretada pelos macrófagos e células dendríticas da pele. Pesquisas recentes da equipe de J.M. Ribeiro no National Institute of Health mostraram que o flebótomo (inseto vetor da leishmaniose), ao picar o hospedeiro, injeta saliva com produtos anticoagulantes juntamente com as leishmanias, e um dos produtos — uma proteína de 15 kD — curiosamente induz resposta imune protetora contra a *Leishmania* em camundongos. O mecanismo de ação dos anticorpos contra a proteína 15 kD está sendo estudado e a proteína poderia ser usada como vacina. Pode ser um inibidor da IL-12 ou talvez de citocinas responsáveis pela mobilidade e atração dos macrófagos para o sítio da picada onde as leishmanias vão ser fagocitadas e se multiplicar.

Os progressos da biologia molecular e mais recentemente da genômica, com o seqüenciamento de genomas de parasitas e vetores, vêm abrindo grandes possibilidades de avanços na compreensão dos mecanismos de patogenicidade dos parasitas e de seus vetores e abrem caminho, igualmente, para a identificação de alvos específicos para novos medicamentos e novas vacinas. Recentemente foi divulgado o resultado do projeto de seqüenciamento do genoma de *Anopheles gambiae*, com 278 megabases, principal vetor de malária na África e do *Plasmodium falciparum*, causador da forma mais grave de malária. Estão igualmente em curso projetos de seqüenciamento dos genomas de vários outros parasitas como *Onchocerca volvulus* (filarias), *Schistosoma mansoni*, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* e *Trypanosoma cruzi*. As informações abertas, assim, à comunidade científica permitirão identificar novos alvos e novos possíveis mecanismos de controle das parasitoses e das moléstias infecciosas transmitidas por artrópodos.

Um magnífico exemplo da potencialidade das novas metodologias derivadas da era genômica encontra-se nos trabalhos da equipe de Jacobs Lorena da Case Western University, Ohio, USA, na produção de mosquitos transgênicos refratários a infecção por *Plasmodium falciparum*. Em um primeiro tempo, utilizando bancos de bacteriófagos e a técnica de *Phage display*, foram selecionados fagos híbridos reconhecendo receptores nas glândulas salivares; mostrou-se, em seguida, que os peptídeos correspondentes desses fagos híbridos inibiam a interação dos esporozoítos com as glândulas salivares; seqüências de nucleotídeos foram sintetizadas codificando esses peptídeos e clonados em plasmídeos; as seqüências codificando os peptídeos foram integradas em genes do anofelino codificando proteínas secretadas na cavidade celomática do mosquito no momento da alimentação (os esporozoítos, para ganhar e invadir as glândulas salivares atravessam o celoma). Por manipulações genéticas esses genes foram introduzidos nas linhagens germinativas do mosquito. Produziu-se, assim, um mosquito transgênico que, ao alimentar-se,

secreta peptídeos no celoma que bloqueiam a penetração dos esporozoítos nas glândulas salivares. A possibilidade de utilizar tais transgênicos para controle de malária ainda é remota (necessita-se que eles substituam a população de mosquitos originais). Tais manipulações genéticas são, entretanto, exemplos de potencialidade das novas metodologias que poderão ser empregadas, por exemplo, na manipulação de células-tronco da linhagem hematopoética humana para corrigir defeitos genéticos seguindo-se a reintrodução das células corrigidas na circulação dos doadores originais.

As pesquisas em parasitologia assumem, assim, posições de vanguarda e é de se esperar que a utilização desses novos conhecimentos científicos, associados aos meios já disponíveis de controle, viarão reforçar a luta pela melhoria da saúde e do bem estar das populações nas áreas mais afetadas por essas patologias. Ao mesmo tempo, esses avanços no conhecimento terão certamente um efeito multiplicador no desenvolvimento das pesquisas em outras áreas das ciências da vida e da saúde.

Luiz Hildebrando Pereira da Silva é diretor do Centro de Pesquisa em Medicina Tropical, Porto Velho, Rondônia.

Referências Bibliográficas

- Ito, J. et al. "Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite". *Nature*; 417:452. 2002.
- Morel, C.M. et al. "The mosquito genome – a breakthrough for public health". *Science*; 298:79. 2002.
- Valenzuela, J.G. et al. "A vaccine against leishmaniasis with a salivary product of *Phlebotomus*". *J Exp Med*; 194:321. 2001.
- Richards Jr., F. et al. "Onchocerciasis today; status and challenges". *Trends in Parasitology*; 17: 558. 2001.
- Alpers, M. & Gajdusek, D.C. "Changing patterns of kuru: epidemiological changes...". *Am J Trop Med Hyg*; 14: 852. 1965.
- Prusiner, S.B. "Molecular Biology and genetics of prion diseases". *Philos Trans R Soc Bio Sci*; 343: 447. 1994.