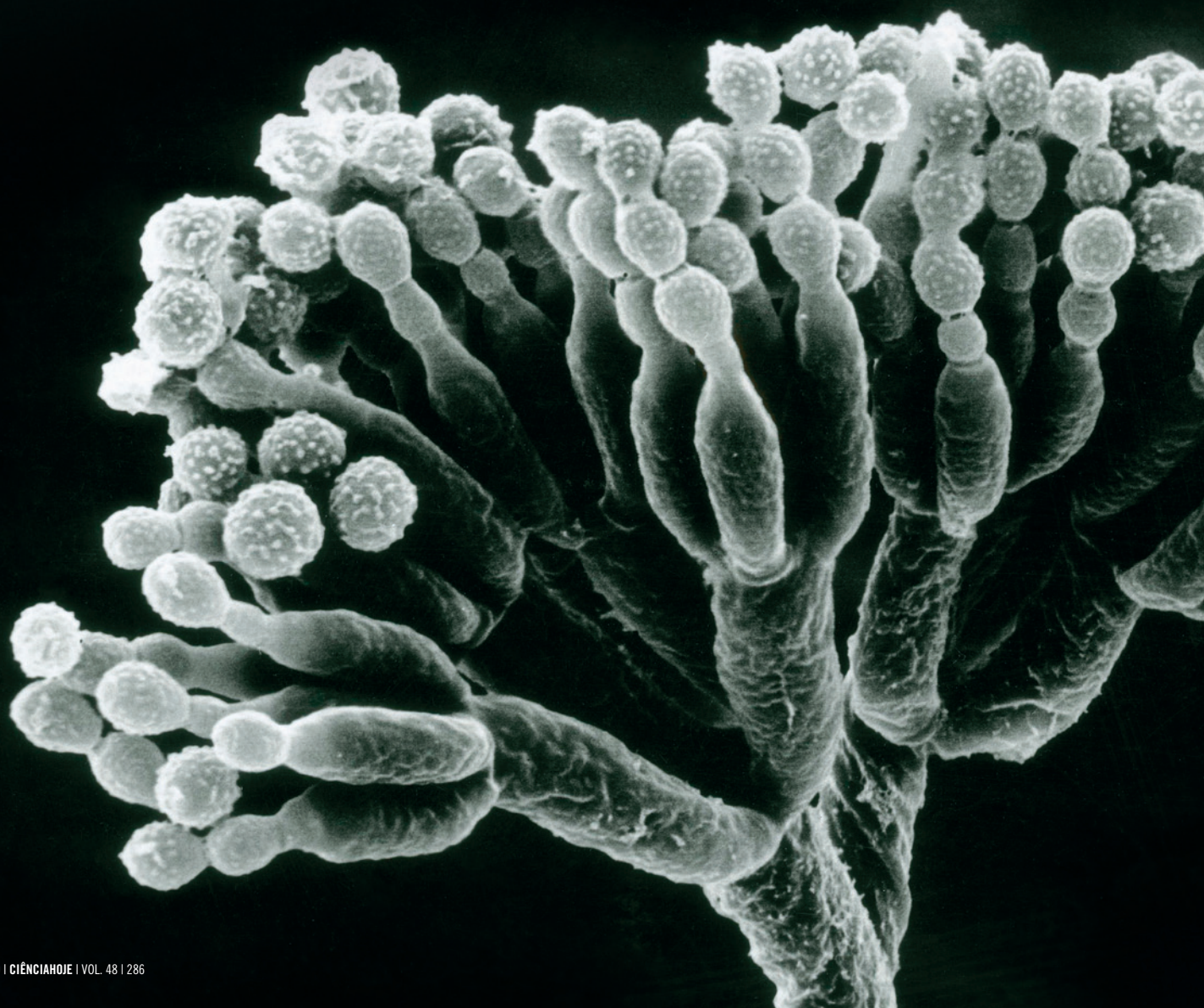


QUANDO OS MICRO-ORGANISMOS SALVAM VIDAS

Seres diminutos a serviço
da produção de medicamentos





É comum que a simples menção à palavra micro-organismo cause apreensão. Afinal, esses seres microscópicos são, muitas vezes, vilões quando o assunto é doença. Mas muitos deles têm sua faceta do bem. Uma delas – tema deste artigo – é a produção de medicamentos que salvam vidas. Mas vale, já neste início, lembrar que, há séculos, os micro-organismos estão a serviço do bem-estar dos seres humanos, ajudando-nos a produzir vinho, cerveja, vinagre, queijo, iogurte...

A lista de benfeitorias é longa, como o leitor poderá conferir nas próximas páginas.

**Adriana A. Lopes, Denise O. Guimarães
e Mônica T. Pupo**

*Departamento de Ciências Farmacêuticas,
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universida-
de de São Paulo*

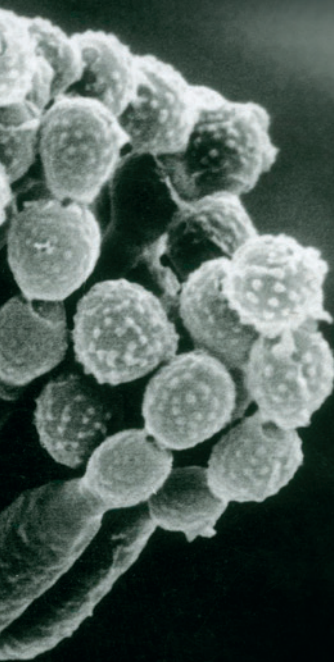
Micro-organismos, como o nome diz, são organismos minúsculos, representados por fungos, bactérias, vírus, algas e protozoários. Geralmente, associamos esses seres microscópicos às doenças que eles podem causar em humanos, animais e lavouras. No cardápio de males provocados por esses agentes, está também a deterioração dos alimentos.

No caso de humanos, bactérias, fungos e vírus podem ainda hoje causar infecções que comprometem a vida dos pacientes – especialmente, aqueles com o sistema imunológico debilitado por outra doença, como a Aids.

Os micro-organismos estão em toda parte: solo, água, pedras, no interior e na superfície de seres vivos (humanos, plantas, animais, insetos etc.), entre outros locais. A maioria deles não se locomove e não tem mecanismos de defesas físicas frente a adversidades.

No meio ambiente, convivem com grande número de seres vivos, sendo que a principal forma de interação com o ambiente envolve a produção de substâncias químicas – conhecidas como produtos naturais –, bem como enzimas, que agem principalmente como mecanismo de defesa contra outros micro-organismos. Essas moléculas – que, em geral, têm estrutura complexa – podem ser excretadas pelo micro-organismo para inibir o crescimento de outros organismos e, assim, garantir a preservação da própria espécie.

>>>



Fungo do gênero
Penicillium
com esporos

Do laboratório à indústria Ao longo do tempo, o homem conseguiu cultivar micro-organismos em laboratório, bem como isolar e identificar quimicamente os produtos naturais microbianos, aplicando-os na medicina como medicamentos. Os processos fermentativos envolvidos no desenvolvimento microbiano também passaram a ser explorados para o benefício humano em diversas áreas (ver ‘E se Dionísio soubesse química?’ em CH279).

Os micro-organismos são amplamente usados em indústrias para a produção de produtos químicos, como butanol, etanol e ácido cítrico (figura), e suplementos alimentares (aminoácidos) e enzimas. São também usados na produção de pães, cerveja, vinho, vinagre, queijos e iogurtes. São importantes agentes de biorremediação, ou seja, usados para remover ou reduzir a poluição ambiental. São utilizados em processos de biocatálise, convertendo substâncias químicas em outras, com maior rapidez e menor custo que processos totalmente químicos.

A fermentação de micro-organismos é também aplicada pela indústria farmacêutica para obtenção de medicamentos que não são facilmente produzidos por síntese química. Nessa última aplicação, a química microbiana tem contribuído significativamente para a saúde da humanidade.

Combate às doenças As descobertas de cientistas como o químico e microbiologista francês Louis Pasteur (1822-1895), o cirurgião inglês Joseph Lister (1827-1912) e o médico alemão Robert Koch (1843-1910) permitiram identificar micro-organismos como agentes causadores de infecções, as quais geralmente causavam a morte dos pacientes devido à ausência de tratamento efetivo.

Os cientistas alemães Paul Erlich (1854-1915) e Gerhard Domagk (1895-1964) foram pioneiros em mostrar que corantes artificiais matavam micro-organismos e controlavam infecções.

Lister e o médico francês Ernest Duchesne (1874-1912), independentemente, relataram o uso de fungos *Penicillium* em bandagens para tratar pacientes infectados no final do século 19. Porém, textos da medicina chinesa, com mais de 3 mil anos, relatam o uso de soja ‘embolorada’ (com bolor, ou seja, com fungo) para tratar infecções de pele. Mas foi a descoberta da penicilina, produzida pelo fungo *Penicillium notatum*, pelo médico escocês



Figura 1. Aplicação de micro-organismos em processos industriais

CÉLULAS ÍNTEGRAS

A obtenção de células íntegras, como leveduras (fungos unicelulares), é importante na fermentação. Enzimas da levedura *Saccharomyces cerevisiae* (conhecida como fermento biológico) ‘quebram’ (degradam) o amido, gerando gás carbônico e álcool. As bolhas desse gás presentes na massa fazem o pão crescer

Alexander Fleming (1881-1955), em Londres (1928), que se tornou marco do uso medicinal de produtos naturais microbianos e revolucionou a medicina e o tratamento das infecções bacterianas.

O bioquímico e microbiologista ucraniano radicado nos Estados Unidos, Selman A. Waksman (1888-1973), intrigado pelo fato de o bacilo causador da tuberculose não sobreviver no solo, trabalhou com a hipótese de que um antibiótico deveria ser produzido naquele local por um micro-organismo competidor. A partir dessa ideia, Waksman descobriu, em 1943, o antibiótico estreptomicina, ativo não apenas contra tuberculose, mas também contra bactérias do tipo gram negativo, que não são eliminadas pela penicilina.

Após a descoberta da penicilina e da estreptomicina, houve intensa busca pelos cientistas por diferentes fungos e bactérias do ambiente capazes de produzir antibióticos. As principais classes de antibióticos foram descobertas entre as décadas de 1930 e 1960.

BIOTRANSFORMAÇÃO

Micro-organismos podem ser usados para a transformação química de uma molécula em outra, para gerar uma substância com atividade biológica melhorada – processo chamado biotransformação. Isso simplifica a obtenção de compostos químicos em comparação à síntese química convencional

PRODUTOS A PARTIR DE CÉLULAS ÍNTEGRAS

Micro-organismos são amplamente usados para a produção, por exemplo, de etanol, ácido cítrico, suplementos alimentares (aminoácidos) e enzimas. São também empregados pela indústria farmacêutica para a obtenção de medicamentos que não são facilmente produzidos por síntese química



O problema da resistência O uso de antibióticos mudou significativamente a qualidade de vida da população. Antes da introdução desses medicamentos, as infecções causadas por bactérias em feridas, cortes, pós-parto, desordens cardíacas etc. levavam comumente os pacientes à morte. Porém, um problema do tratamento com antibióticos é o desenvolvimento de resistência por parte das bactérias aos antibióticos usados – Fleming já havia observado em laboratório que baixas concentrações de antibiótico não matavam bactérias; ao contrário, bactérias resistentes à penicilina sobreviviam e se multiplicavam.

Até hoje o problema da resistência persiste. Para suplantá-lo, químicos medicinais têm alterado as estruturas desses produtos naturais em laboratório e tentado descobrir novos antibióticos. A vancomicina, um desses exemplos, é conhecida como a última opção para o tratamento de infecções resistentes. É um antibiótico isolado, em 1956, do micro-organismo de solo *Nocardia orientalis* – atualmente, classificado como *Amycolatopsis* – e aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA), dois anos depois, para tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (tipo de penicilina).

O último novo antibiótico lançado no mercado – isso ocorreu em 2003 –, o lipopeptídeo daptomicina, foi desenvolvido a partir de um produto natural produzido pela actinobactéria *Streptomyces roseosporum*.

Há antibióticos produzidos por micro-organismos que atuam especificamente sobre fungos, que também podem causar infecções sérias em humanos. Os exemplos mais conhecidos são griseofulvina, nistatina e anfotericina B.

Sem rejeição A maioria dos antibióticos usados clinicamente é de origem microbiana. Em geral, essas moléculas têm estruturas químicas complexas, o que dificulta sua obtenção em laboratório por meio de métodos sintéticos. Assim, a produção desses medicamentos na indústria farmacêutica geralmente é feita em culturas fermentativas de micro-organismos, por vezes associados a métodos laboratoriais semissintéticos. Nesse último caso, a estrutura química mais complexa é obtida das culturas fermentativas, e modificações estruturais mais simples são realizadas posteriormente em laboratório.

A pesquisa de substâncias produzidas por micro-organismos se estendeu a outras aplicações terapêuticas. Os transplantes de órgãos, realizados com relativa facilidade atualmente, permitem, aos pacientes, nova expectativa de vida.



Além dos avanços nos procedimentos médicos, o sucesso dos transplantes se deve em grande parte ao uso de fármacos imunossupressores, que garantem que não ocorra rejeição ao novo órgão pelo organismo receptor. Diversos agentes usados como imunossupressores são produzidos por micro-organismos de solo.

Os principais imunossupressores no mercado farmacêutico são ciclosporina, isolada do fungo *Tolypocladium inflatum*, em 1971; rapamicina, isolada da actinobactéria *Streptomyces hygroscopicus*, em 1975; e FK506 (tacrolimo), isolada de *Streptomyces tsukubaensis*, em 1987. O ácido micofenólico, produzido por várias espécies de fungos, é também um imunossupressor.

Câncer e colesterol O uso de substâncias produzidas por micro-organismos também tem contribuído para o sucesso da quimioterapia de diversos tipos de cânceres. As antraciclina (por exemplo, a doxorubicina) e a mitomicina inibem, de formas diferenciadas, o ciclo das células cancerígenas e têm sido usadas há décadas.

A bactéria *Micromonospora echinospora* foi isolada de uma rocha calcária na década de 1980. Essa bactéria produz uma estrutura química incomum (a calicheamicina gama I), capaz de matar células cancerígenas por meio de um mecanismo único de ligação ao DNA (material genético). Para a quimioterapia, esse produto natural é ligado quimicamente a uma proteína (anticorpo) que dirige o fármaco especificamente para células leucêmicas.

O controle dos altos níveis de colesterol sanguíneo – problema que atinge grande parte da população mundial – teve significativo avanço com a descoberta de um produto natural fúngico, a mevastatina (estatina). Essa substância tem ação inibitória de uma enzima (HMG-CoA-redutase) que ‘acelera’ a etapa inicial da produção do colesterol pelo organismo.

A descoberta da mevastatina e de seu mecanismo de ação possibilitaram o desenvolvimento de estatinas sintéticas. Há anos, esse tipo de medicamento é o mais vendido no mundo.

Naturais artificiais O desafio de preparar esses produtos naturais microbianos – dotados de elevada complexidade estrutural – tem inspirado os químicos orgânicos ao longo dos anos. Mesmo quando os métodos de produção não são economicamente viáveis para escalonamento industrial, o conhecimento gerado na preparação de moléculas tão complexas tem sido fundamental para os significativos avanços dessa área da química.

Além disso, os estudos sobre a produção de substâncias naturais por meio de micro-organismos (a chamada biossíntese) também avançaram significativamente, tanto do ponto de vista químico quanto do entendimento dos genes envolvidos nesse processo, possibilitando o entendimen-

RUGAS, ENXAQUECA E SUDORESE

O nome técnico do botox é toxina botulínica tipo A, produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. As aplicações dessa toxina são feitas em músculos da face, paralisando alguns deles e impedindo que rugas apareçam.

A toxina botulínica também é utilizada para tratamentos de enxaqueca e de sudorese excessiva palmar e axilar. No caso do suor em excesso, a toxina paralisa o nervo da glândula sudorípara. Tanto o nervo quanto a glândula continuam normais, mas não há mais a passagem de uma molécula (acetilcolina) que estimula a produção de suor.

FOTO: A.B. DOWNSET/SCIENCE PHOTO LIBRARY/SPR. DUCALIN/ISTOCK

to de como essas moléculas complexas são produzidas quimicamente pelos micro-organismos.

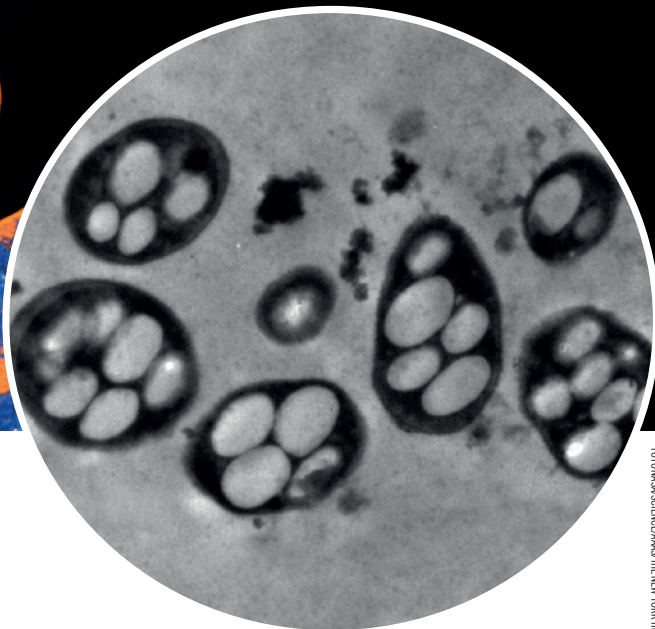
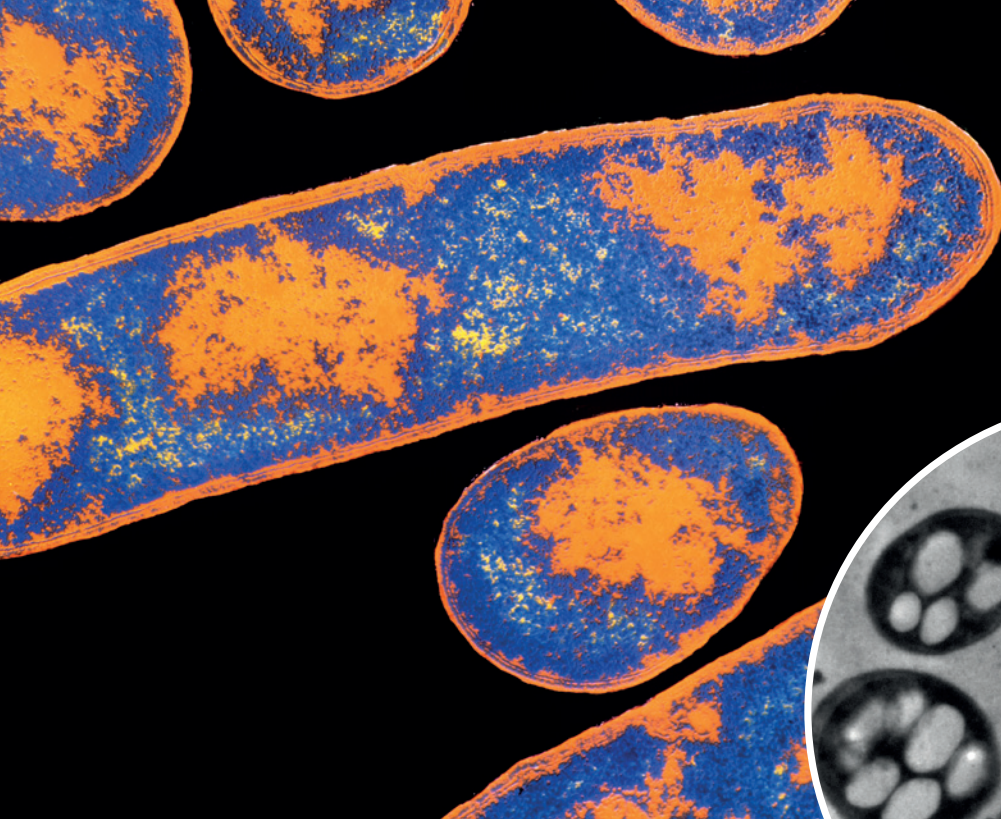
A indústria farmacêutica mundial, apesar de tantos avanços tecnológicos e científicos, tem sofrido, nas últimas décadas, com a queda na descoberta e no desenvolvimento de novos fármacos (especialmente antibióticos). Nesse contexto, a engenharia genética desponta como alternativa atraente para a produção de ‘produtos naturais não naturais’ candidatos a fármacos. Produtos ‘não naturais’, porque não são encontrados na natureza; ‘naturais’, porque são feitos por micro-organismos (e não em laboratórios químicos).

Os avanços nas áreas de biologia molecular e genômica têm, portanto, possibilitado alternativas para a produção de medicamentos na indústria farmacêutica. Na década de 1980, foi obtido o primeiro organismo geneticamente modificado. A clonagem de genes humanos na bactéria *Escherichia coli* possibilitou a obtenção de insulina mais barata quando comparada com métodos tradicionais anteriores ao advento da biotecnologia (como o isolamento da insulina do pâncreas de suínos e bovinos).

Outro importante exemplo é o fungo produtor de penicilina, *Penicillium chrysogenum*, que, após modificações genéticas, teve a produção de penicilina aumentada cerca de 25 mil vezes em relação à linhagem original.

Altos rendimentos Na última década, as pesquisas na área de engenharia genética têm tentado viabilizar a produção de outros medicamentos por micro-organismos geneticamente modificados, que, desse modo, passam a fabricar compostos diferentes daqueles produzidos naturalmente por eles.

Ao fundo, bactéria
Clostridium botulinum
— as cores são artificiais.
No destaque, bactéria GFAJ



PHOTOMIS/SCIENCEAS/THE NEW YORKTIMES/LATINBOOK

Há diversos medicamentos no mercado que são extraídos de plantas. Em alguns casos, o produto natural vegetal ainda sofre modificações químicas antes de ser comercializado. Porém, a obtenção de insumos farmacêuticos naturais esbarra nos frequentes baixos rendimentos de produção dessas substâncias pelas fontes originais.

A genômica permite conhecimento detalhado de todas as reações químicas envolvidas na biossíntese de produtos naturais em uma planta ou micro-organismo. Os pesquisadores já são capazes de transferir os genes envolvidos na produção de fármacos vegetais para micro-organismos que crescem mais facilmente em laboratório. Já foram obtidos micro-organismos geneticamente modificados para a produção de precursores importantes da artemisinina (antimalárico), taxol e podofilotoxina (anticancerígenos).

O desafio é aperfeiçoar a produção para obtenção de altos rendimentos dos compostos de interesse, para que os processos possam ser aplicados na indústria.

E o futuro? Recentemente, houve grande divulgação nos meios científicos e não científicos sobre a descoberta da bactéria extremófila GFAJ-1, encontrada em sedimentos do lago Mono, na Califórnia (EUA), um habitat extremamente salobro e com níveis elevados de arsênio — a publicação desses resultados foi feita na prestigiosa revista científica *Science*, em dezembro de 2010. Observou-se que essa bactéria é capaz de alterar sua composição bioquímica para sobreviver em um ambiente hostil, aparentemente incorporando arsênio no lugar do fósforo na composição de seu DNA e de suas proteínas, evidenciando uma forma de vida variada do que se imaginava até então.

O assunto ainda gera polêmica no meio científico, mas, caso os resultados sejam confirmados, valeria perguntar: Que tipos de substâncias químicas e enzimas essa bactéria seria capaz de produzir? Quais aplicações terão os produtos dessa nova forma de vida?

Novas pesquisas científicas certamente irão fornecer respostas para essas e outras questões. A investigação detalhada dos produtos de micro-organismos que habitam ambientes de condições extremas ainda intocados pode revelar inúmeros produtos e processos úteis à humanidade, contribuindo para a preservação do meio ambiente e para o entendimento da vida na Terra. **CR**

Sugestões para leitura

- CAMPO, V. L.; CARVALHO, I. 'Estatinas hipolipêmicas e novas tendências terapêuticas'. *Química Nova*, v. 30, p. 425-430, 2007.
- GUIMARÃES, D. O., MOMESSO, L. S., PUPO, M. T. 'Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes'. *Química Nova*, v. 33, p. 667-679, 2010.
- NICOLAOU, K. C.; MONTAGNON, T. *Molecules that changed the world*. (Weinheim: Wiley-VCH, 2008).
- PUPO, M. T., GALLO, M. B. C., VIEIRA, P. C. 'Biologia Química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais'. *Química Nova*, v. 30, p.1.446-1.455, 2007.