

Investigadores da FFUL pesquisam novos compostos para eventual medicamento para a tuberculose



“ PROF.ª DOUTORA FRANCISCA LOPES

Termina em 2021 um projeto de investigação liderado pela Prof.ª Doutora Francisca Lopes na área da tuberculose. Os investigadores estão neste momento a otimizar compostos, de maneira a obter um composto com melhores especificações. Eis uma entre várias etapas do longo processo que é criar um novo fármaco.

A Prof.^a Doutora Francisca Lopes, professora associada com agregação do Departamento de Química Farmacêutica e Terapêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL), viu um dos projetos que lidera ser aprovado na última call de 2017 da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT). Foi apresentado no I Simpósio do Dia Mundial da Tuberculose, que resultou da organização conjunta entre a FFUL, a Sociedade Portuguesa de Pneumologia e a Sociedade Portuguesa de Doenças Infecciosas e Microbiologia Clínica.

Com um vasto trabalho na área da malária, a investigadora começou há cerca de três anos a investigar a tuberculose (TB), especificamente o desenvolvimento de compostos em laboratório. “Temos uma biblioteca de compostos, que foram sintetizados para várias aplicações terapêuticas.

A certa altura, contactámos um laboratório da Universidade da Cidade do Cabo (UCT, África do Sul) que nos fez o screening contra a TB de 160 compostos com diferentes estruturas, sendo que alguns mostraram resultados interessantes. Alguns desses compostos mostraram também uma boa atividade em estirpes com resistências comprovadas a fármacos”, conta a Prof.^a Doutora Francisca Lopes, referindo que o projeto foi criado em colaboração com a equipa da Prof.^a Doutora Isabel Portugal da FFUL e com o grupo da UCT.

Assim, a equipa da Prof.^a Doutora Francisca Lopes está neste momento a aumentar o número de compostos, modificando a estrutura, de maneira a otimizar e tentar obter um composto com melhores especificações. Isto porque, segundo explica, “há uma série de características físico-químicas que são necessárias para que um composto possa evoluir para fármaco”.

Nesta etapa, de otimização dos compostos líder, os investigadores vão alterando, de forma iterativa, a estrutura e testando, para verificarem se a atividade se mantém ou melhora. Conjuntamente, realizam ensaios de estabilidade, para ver se os novos compostos são mais estáveis. É também nessa otimização que vão ser selecionados compostos mais ativos. Passada esta primeira fase, por um lado, vão tentar esclarecer o mecanismo, porque não sabem como é que os compostos atuam; por outro, vão verificar como é que os compostos se comportam *in vivo*, em modelos animais. Esta parte do trabalho será desenvolvida pela Dr.^a Manuela Gaspar do Departamento da Tecnologia Farmacêutica.

Relativamente ao mecanismo de ação, “como os ensaios de atividade são efetuados sobre as bactérias, sabemos que as conseguimos matar, mas não conhecemos o mecanismo que leva à sua morte. Há vários métodos para esclarecer e esperamos chegar ao fim com esse objetivo cumprido”.

Longo caminho até ao fármaco

O projeto arrancou em junho de 2018 e termina em 2021. Quando chegar esse momento, segundo a Prof.^a Doutora Francisca Lopes, o pretendido será “ter um composto final, com um mecanismo de ação esclarecido e ativo *in vivo*”. A investigadora ressalva, no entanto, que “é um passo inicial”, porque depois há um longo caminho até chegar a um fármaco que possa ser usado em clínica. Regra geral, o desenvolvimento de um fármaco demora pelo menos 10 anos.

Dos 160 compostos supramencionados, resultaram cerca de 20 que estão a ser trabalhados pela equipa, no sentido de avaliar qual terá as melhores características para evoluir para medicamento. No total estão cerca de 12 investigadores envolvidos neste projeto. A Prof.^a Doutora Francisca Lopes coordena a área da Química Farmacêutica, a Prof.^a Isabel Portugal e o grupo da UCT ocupam-se da Micobacteriologia e a Dr.^a Manuela Gaspar é responsável pelos ensaios de atividade *in vivo*.

Das duas dezenas de compostos que estão atualmente na pipeline, em várias fases de ensaios clínicos, “não há uma grande variação na estrutura química entre eles e os mecanismos de ação também são quase sempre os mesmos, algo que pode ser um problema, devido ao desenvolvimento de resistências”, refere a professora. E completa que “são necessários compostos com estruturas diferentes e com novos mecanismos de ação, porque o tratamento da TB é longo (pelo menos de seis meses) e será pior se houver resistência por parte das bactérias, já que os fármacos deixam de ser ativos”. A investigadora focou ainda algumas particularidades como as características dos agentes infecciosos. “Em resposta aos mecanismos de defesa do nosso organismo as micobactérias podem assumir uma forma dormente (não replicante), podendo, posteriormente reativarem-se e provocar novamente a doença. Ou seja, será uma TB latente, que pode ser transmitida”, comenta, sublinhando que um dos problemas desta doença está associado ao tratamento, porque “podemos eliminar os micro-organismos ativos, mas nem sempre os não replicantes ou as bactérias multirresistentes”.

Perante a evolução da Ciência e da Medicina, a professora de Química Farmacêutica e Terapêutica acredita que pode ser descoberto um “medicamento ativo contra todas as populações de micobactérias”. Para tal, con

sidera essencial o conhecimento de várias áreas. “Precisamos da Biologia para perceber cada vez melhor o micro-organismo ao nível biológico e, com isso, o desenvolvimento da doença. É uma informação que pode ser útil para os químicos farmacêuticos, que trabalham com a síntese de moléculas, podendo chegar a um composto mais eficaz com o contributo das outras áreas científicas”, exemplifica.

Apoiar a investigação

“Quando comecei a trabalhar na área da malária, ainda era uma doença negligenciada, ou seja, não havia grande interesse por parte da indústria farmacêutica, porque existia sobretudo nos países mais pobres. Neste momento, há mais verbas para a investigação”, afirma a Prof.^a Doutora Francisca Lopes.

Já a TB, “tem tido maior atenção que a malária, embora não tenha a merecida quando comparada com outras doenças como o cancro por exemplo”, comenta a professora, considerando que a preocupação aumentou perante a resistência aos antibióticos. “Começa a haver mais investimento nesta área, até porque quanto mais dinheiro houver disponível, mais investigação se faz nessa área e maior será o conhecimento da doença e conseqüentemente obtêm-se melhores resultados”, refere.

“Com a informação que temos vamos desenvolvendo compostos mais específicos e eficazes. De qualquer forma, com o avanço, percebemos que aquilo que desenvolvemos acaba por não cobrir todas as hipóteses. Trata-se de um processo dinâmico, em que o conhecimento tem que fluir em todos os sentidos”.