Editora: Ana Paula Macedo
anapaula.df@dabr.com.br
3214-1195 • 3214-1172

Drogas redirecionadas para evitar a covid

Medicamentos contra diabetes, hepatite e até o HIV podem enfraquecer a ação do Sars-CoV-2 em células humanas, reduzindo sua capacidade de infecção. Efeito constatado por cientistas dos EUA abre as portas para o surgimento de nova classe de vacinas

Diversos medicamentos aprovados pelo órgão regulatório dos EUA, a Food and Drug Administration (FDA), incluindo para diabetes tipo 2, hepatite C e HIV, reduzem significativamente a capacidade da variante delta do Sars-CoV-2 de se espalhar pelo corpo humano. Uma equipe liderada por cientistas da Universidade de Penn State descobriu que esses remédios inibem enzimas virais chamadas proteases, que são essenciais para a replicação do coronavírus nas células.

"As vacinas para Sars-CoV-2 têm como alvo a spike, mas essa proteína está sob forte pressão de seleção e, como vimos com a ômicron, pode sofrer mutações significativas. Permanece uma necessidade urgente ter agentes terapêuticos que tenham como alvo partes do vírus, além da proteína spike, que não são tão prováveis de evoluir", afirma Joyce Jose, professora-assistente de bioquímica e biologia molecular da Penn State e uma das autoras do estudo, publicado na revista *Communications Biology*.

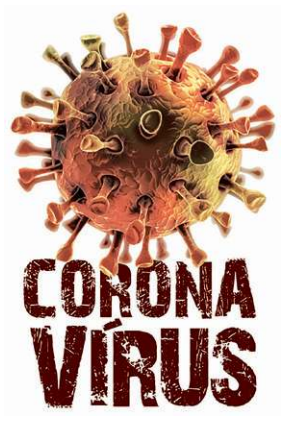
Pesquisas anteriores demonstraram que duas proteases do Sars-CoV-2 — a Mpro e a Plpro — são alvos promissores para o desenvolvimento de antivirais. Segundo Joyce José, essas enzimas são relativamente estáveis. Portanto, é improvável que desenvolvam mutações resistentes aos remédios rapidamente. O medicamento para covid-19 da Pfizer, o Paxlovid, por exemplo, tem como alvo a Mpro.

Katsuhiko Murakami, professor de bioquímica e biologia molecular da Penn State, explica que, devido à capacidade de clivar ou cortar proteínas, as proteases são essenciais para a replicação do Sars-CoV-2 em células infectadas.

Niaid/Divulgação



Coronavírus (amarelo) ataca células humanas: busca por abordagens em partes estáveis do vírus



"O coronavírus produz proteínas longas de seu genoma de RNA, as poliproteínas, que, de maneira ordenada, devem ser clivadas em proteínas individuais por essas proteases, levando à formação de enzimas e proteínas virais funcionais para iniciar a replicação do vírus assim que ele entra na célula", detalha. "Se você inibir uma dessas proteases, a disseminação do Sars-CoV-2 na pessoa infectada pode ser interrompida."

Testes

Em busca desse efeito, a equipe projetou um ensaio para identificar rapidamente os inibidores das proteases Mpro e PLpro em células humanas vivas, o que os permitiu avaliar, também, toxicidade de possíveis inibidores. Para isso, testaram uma biblioteca de 64 compostos — incluindo inibidores das proteases do HIV e da hepatite C, proteases de cisteína, que ocorrem em certos parasitas protozoários, e dipeptidil peptidase, uma enzima humana envolvida no diabetes tipo 2 — pela capacidade deles de inibir a Mpro ou a PLpro.

Dos 64 compostos, a equipe identificou 11 que afetaram a atividade de Mpro e cinco que afetaram a atividade de Plpro, tendo como base um corte de 50% de redução na atividade de protease com 90% de viabilidade celular. Em seguida, avaliou-se a atividade antiviral desses 16 inibidores contra o Sars-CoV-2 em células humanas vivas. "Descobrimos que, quando as células foram pré-tratadas com os inibidores selecionados, apenas o MG-101 afetou a entrada do vírus nas células", conta Anoop Narayanan, professor-associado de pesquisa de bioquímica e biologia molecular da universidade americana.

Variantes

Ao investigar mais a fundo o mecanismo pelo qual o MG-101 inibe a atividade da Mpro, os cientistas descobriram que esse inibidor imita a poliproteína e se liga de maneira semelhante à protease, bloqueando, assim, a sua ligação. "Ao entender como o MG-101 se liga ao sítio ativo, podemos projetar novos compostos que podem ser ainda mais eficazes", aposta Murakami. Agora, a equipe está no processo de projetar novos compostos com base nas estruturas descobertas. Eles também planejam testar as drogas combinadas que já demonstraram ser eficazes em testes in vitro e em camundongos.

Embora os cientistas tenham estudado a variante delta, eles enfatizam que os medicamentos provavelmente serão eficazes contra a ômicron e cepas futuras, porque visam partes do vírus que, provavelmente, não sofrerão mutações significativas. "O desenvolvimento de medicamentos antivirais de amplo espectro contra uma gama extensa de coronavírus é a estratégia final de tratamento para infecções circulantes e emergentes por esse vírus", enfatiza Joyce José. "Nossa pesquisa mostra que o redirecionamento de certos medicamentos aprovados pelo FDA que demonstram eficácia na inibição das atividades de Mpro e PLpro pode ser uma estratégia útil na luta contra o Sars-CoV-2."

Queda na eficácia

Um estudo divulgado no *The Lancet Respiratory Medicine* pela Providence, um dos maiores sistemas de saúde dos Estados Unidos, confirma a eficácia geral das vacinas na prevenção de infecções graves resultantes de hospitalização por covid-19, mas também mostra um declínio substancial na proteção após seis meses. Concluído por uma equipe de médicos e cientistas da Providence Research Network, a pesquisa examinou dados de quase 50 mil internações hospitalares entre abril e novembro de 2021, descobrindo que as vacinas foram 94% eficazes na prevenção da hospitalização de 50 a 100 dias após o recebimento da injeção, mas a efetividade caiu para 80,4% entre 200 e 250 dias, com declínios ainda mais rápido, acima desse prazo.

Tubo de ensaio | Fatos científicos da semana

Segunda-feira, 21

DAS PROFUNDEZAS DO GELO

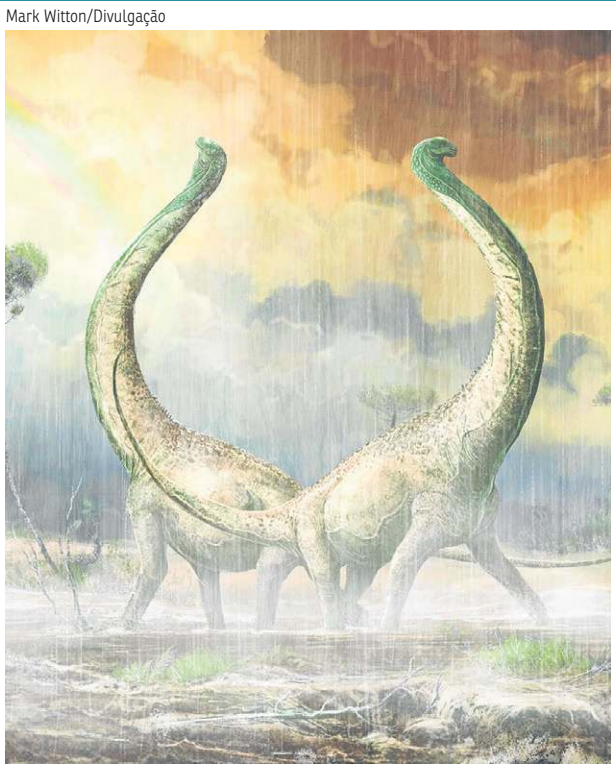
Pesquisadores britânicos anunciaram que a primeira fase de perfuração do gelo profundo e mais antigo da Antártida foi bem-sucedida. A missão, realizada na remota Dome Circe, em uma altitude de 3.233 metros, tem como objetivo descobrir informações sobre a evolução das temperaturas, além de desvendar segredos relacionados à composição da atmosfera e ao ciclo do carbono nos últimos 1,5 milhão de anos. Os especialistas anunciaram que já perfuraram cerca de 130 metros, mas a meta é atingir uma profundidade bem maior: 2,7 mil metros. A campanha é um esforço inédito em estudos de paleoclimatologia e trará dados novos sobre o clima do passado e os gases de efeito estufa que estavam na atmosfera durante a Transição do Pleistoceno Médio (MPT), entre 900 mil e 1,2 milhão de anos atrás.

Terça-feira, 22

FIM DAS TRANSFUSÕES

Mais de 90% dos pacientes com talassemia, uma doença hereditária do sangue, não precisaram mais de transfusões sanguíneas regulares anos após receberem terapia genética, de acordo com um ensaio clínico internacional de fase 3, que incluiu, pela primeira vez, crianças com menos de 12 anos. Pessoas com a enfermidade não produzem hemoglobina funcional suficiente em seus glóbulos vermelhos, o que interfere no oxigênio distribuído a todas as partes do corpo. Aquelas com o tipo mais grave da doença precisam de transfusões de glóbulos vermelhos todos os meses para sobreviver. Quando frequentes, no entanto, esses procedimentos podem causar sérias complicações devido à sobrecarga de ferro e a infecções, especialmente quando o baço é removido.

Mark Witton/Divulgação



Quarta-feira, 23

ÚLTIMO DIA DOS DINOS

O asteroide que matou quase todos os dinossauros atingiu a Terra durante a primavera. Essa conclusão foi tirada por uma equipe internacional de pesquisadores depois de examinar seções finas, varreduras de raio X síncrotron de alta resolução e registros de isótopos de carbono dos ossos de peixes que morreram menos de 60 minutos após o impacto do asteroide. O choque abalou a placa continental e causou enormes ondas estacionárias em corpos d'água. Esses mobilizaram enormes volumes de sedimentos que engoliram os peixes e os enterraram vivos enquanto as esferas choviam do céu. Uma linha adicional de evidência foi fornecida pela distribuição, pelas formas e pelos tamanhos das células ósseas, que também flutuam com as estações do ano, afirmaram os pesquisadores.

PEGANDO FOGO

As mudanças climáticas e o uso da terra devem tornar os incêndios florestais mais frequentes e intensos, com um aumento global de fenômenos extremos de 14% até 2030, 30% até o fim de 2050, e 50% no fim do século, de acordo com um novo relatório do Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente. O documento pede uma revisão radical nos gastos dos governos com incêndios florestais, mudando os investimentos de reação e a resposta para prevenção e preparação. O relatório encontra um risco elevado mesmo para o Ártico e outras regiões anteriormente não afetadas por ocorrências do tipo.

JOSH EDELSON



Quinta-feira, 24

MEIO AMBIENTE E TDAH

Crianças que vivem em áreas com maior poluição do ar devido a partículas de PM 2,5 e níveis muito baixos de espaço verde podem ter um risco até 62% maior de desenvolver transtorno de deficit de atenção e hiperatividade (TDAH). Ao contrário, as que moram em regiões arborizadas e menos poluídas têm um risco 50% menor de apresentar o problema. Essas são as conclusões de um artigo canadense com dados de 37 mil meninos e meninas. Os resultados são consistentes com estudos anteriores que encontraram associações entre espaço verde e poluição do ar com TDAH. No entanto, a maioria das pesquisas realizadas até agora se concentrou na avaliação de exposições únicas e raramente avaliou os efeitos conjuntos de múltiplas exposições ambientais, disseram os autores.