

# Contra-ataque às superbactérias

Cientistas identificaram mecanismos que enfraquecem esses microorganismos a tal ponto de destruí-los por atingir seu núcleo, inclusive a *Pseudomonas aeruginosa* que causa infecções hospitalares e é megarr resistente a antibióticos

» ISABELLA ALMEIDA

Bactérias resistentes a antibióticos são mestras em criar estratégias para não serem eliminadas pelos remédios. Uma delas é a *Pseudomonas aeruginosa*, naturalmente presente no solo e na água, mas comum em ambientes hospitalares. Diversas cepas de *P.aeruginosa* encontradas em hospitais são imunes à maioria dos antibióticos existentes. Pensando nisso, uma equipe de pesquisadores da Universidade do Sul da Dinamarca descobriu uma fraqueza no microorganismo, que poderá se tornar um alvo para combatê-la. A pesquisa foi detalhada, ontem, na revista *Microbiology Spectrum*.

Os cientistas identificaram um mecanismo que reduz a formação de biofilme na superfície da bactéria. Esse material pegajoso e viscoso que cobre o microorganismo é utilizado como forma de proteção contra antibióticos. “Esse biofilme pode ser tão espesso e pegajoso que o antibiótico não consegue penetrar na superfície da célula e atingir seu alvo dentro dela”, afirmou, em nota, Clare Kirkpatrick, chefe de pesquisa do Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular e líder do estudo. “Talvez um dia possamos estimular farmacologicamente esse mecanismo para reduzir o desenvolvimento de biofilme na superfície de *P.aeruginosa*”, frisou a cientista.

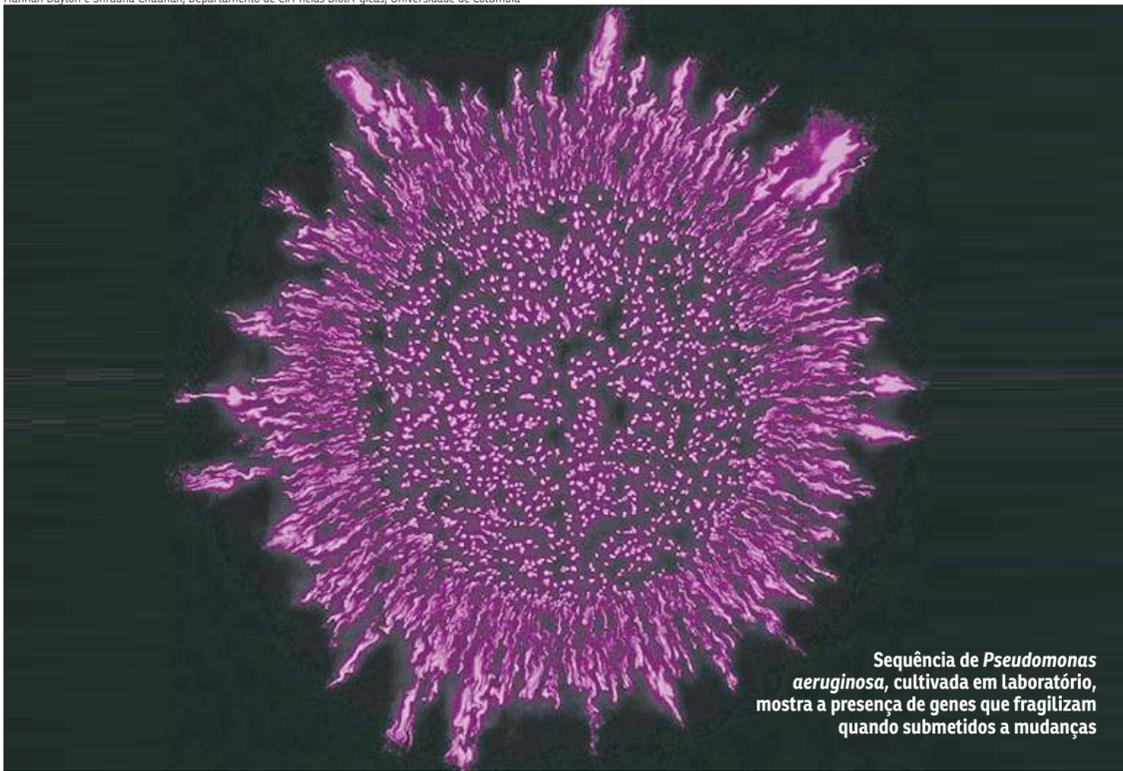
Para o estudo, os pesquisadores investigaram a fundo três genes recém-descobertos em uma cepa de *P.aeruginosa*, cultivada em laboratório. Quando esses genes foram superexpressos, houve uma grande redução do biofilme.

Conforme a equipe, o sistema afetado pelos genes é parte do genoma central da *P.aeruginosa*, o que significa que ele é encontrado em todas as cepas da bactéria sequenciadas até agora.

“Sendo parte do genoma central da *Paeruginosa*, esse sistema foi encontrado em todas as cepas investigadas, incluindo uma grande variedade isolada em alguns pacientes. Então, há razão para acreditar que a redução do biofilme por meio desse sistema deve ser eficaz em todas as cepas conhecidas de *P.aeruginosa*”, disse Kirkpatrick.

Segundo Moacyr Silva, infectologista do Hospital Israelita Albert Einstein, as

Hannah Dayton e Shradha Chauhan, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade de Columbia



Sequência de *Pseudomonas aeruginosa*, cultivada em laboratório, mostra a presença de genes que fragilizam quando submetidos a mudanças

## Palavra de especialista

### Custo elevado

“Pesquisas recentes descobriram que o estresse na parede celular faz com que a produção de biofilme seja reduzida, é possível que, usando drogas que atinjam a parede celular da bactéria, a produção de biofilme seja

reduzida. Assim os antibióticos podem agir e matar bactérias como a *P.aeruginosa*. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a resistência antimicrobiana ameaça a prevenção e o tratamento eficazes de uma gama crescente de infecções causadas por bactérias, parasitas, vírus e fungos. Sem antibióticos

eficazes, o sucesso das grandes cirurgias e da quimioterapia contra o câncer ficaria comprometido. O custo dos cuidados de saúde para pacientes com infecções resistentes é mais elevado.”

**Silvia Fonseca**, infectologista, pediatra e professora universitária do grupo Ydqus (IDOMED)

*Pseudomonas* são uma das principais bactérias causadoras de infecções relacionadas à assistência à saúde no mundo, inclusive no Brasil. “Ela tem uma alta endemicidade no país, é uma bactéria com predileção por UTI porque tem muitos ventiladores mecânicos, é aquática e tem essa preferência por água de ventilador mecânico. Pensar em formas de enfraquecer bactérias é sempre bem-vindo. A gente usa antibiótico que destrói a bactéria, no caso desse estudo seria

outra forma de enfraquecer o microorganismo. Isso vai ajudar muito a humanidade.”

Cada cepa das bactérias pode evoluir de maneira individual e sofrer mutações rápidas e constantes quando estão sob pressão. Não é raro que pacientes infectados por *P.aeruginosa* respondam bem ao início do tratamento com antibióticos, mas depois enfrentem a resistência desenvolvida pelo microorganismo. As cepas sofrem mutação, mas seu genoma central comum não muda.

Stefan Cunha Ujvari, infectologista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em São Paulo, frisa que para tratar *Pseudomonas* é preciso acertar o antibiótico no início. “A nossa dificuldade muitas vezes é escolher um antibiótico que destrua aquela bactéria, jogamos com probabilidades. Quanto mais resistência bacteriana, maior a chance de errar o antibiótico. Bactérias como essa produzem substâncias que destroem o remédio. Então a nossa estratégia é administrar alguns antibióticos

junto a outras drogas, que vão inativar aquela substância que a bactéria produz para destruir o medicamento principal.”

### Estresse celular

Durante os experimentos, os cientistas ativaram o sistema de redução de biofilme por meio da superexpressão de genes. No entanto, eles também descobriram que o sistema é naturalmente estimulado pelo estresse da parede celular. “Portanto, se estressamos a parede celular, isso pode levar naturalmente a uma redução do biofilme, facilitando a penetração do antibiótico na parede celular. Atualmente, medicamentos direcionados à parede celular não são amplamente utilizados contra *P.aeruginosa*, mas talvez possam começar a ser usados como aditivos para reduzir a produção de biofilme e melhorar o acesso dos antibióticos existentes às células, detalhou Kirkpatrick.

A patologista clínica do Laboratório Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein e membro da

## Eu acho...

“Contornar a resistência bacteriana é um problema de saúde pública mundial. Organismos nacionais e internacionais chamam atenção ao problema que está crescendo muito nos últimos anos, principalmente pela pressão seletiva do uso inadequado de antimicrobianos. Quanto mais a gente usa, maior é o desenvolvimento da resistência. Existe a necessidade de implementação de programas de controle de antimicrobianos, não só em humanos mas também na veterinária e na agricultura, para que a gente possa mitigar esse problema.”

**Thais Guimarães**, infectologista e coordenadora da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) e diretora da Sociedade Paulista de Infectologia (SPI)

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Maria Maluf, reforça que a resistência bacteriana aos antimicrobianos é um problema crescente de saúde pública. “O uso indiscriminado de antibióticos contribuiu para o surgimento de novos mecanismos de resistência, que ao se disseminarem, ameaçam a capacidade médica de tratar as doenças infecciosas. Quanto mais resistência, menos opções terapêuticas restam para combater essas infecções, que possuem altas taxas de mortalidade. Dessa forma, novas descobertas para auxiliar o tratamento dessas infecções multirresistentes serão sempre muito importantes e úteis.”

André Bon, infectologista do Hospital Brasília, diz que, pela quantidade de possibilidades de mecanismos de resistência, é fundamental investir no desenvolvimento de novas drogas. “Aqueles que atuam especificamente em mecanismos de resistência identificados nas *Pseudomonas* e outros não-fermentadores, o que vai ampliar as opções terapêuticas e evitar a mortalidade e morbidade dos pacientes internados nos hospitais.”

## ALTA TECNOLOGIA

# Nanorrobôs eliminam células cancerígenas

Nanorrobôs são usados para matar células cancerígenas em ratos. O método foi desenvolvido pelo Karolinska Institutet, na Suécia, e detalhado, ontem, na revista *Nature Nanotechnology*. Conforme o artigo, os pequenos robôs estão acoplados a uma nanoestrutura, exposta apenas no microambiente do tumor, destruindo as células doentes e poupando as saudáveis.

O grupo de pesquisa já havia criado estruturas, destinadas a organizar os chamados “receptores de morte” na superfície das células, levando à morte celular. O método exibe seis peptídeos — cadeias de aminoácidos — montados em forma de hexágono.

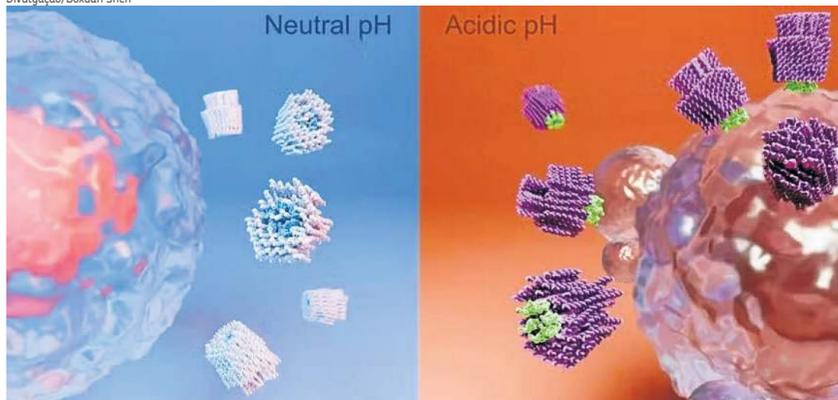
“Esse nanopadrão hexagonal de peptídeos se torna uma arma letal. Se você o administrar-se como um medicamento, ele

começaria a matar células no corpo indiscriminadamente, o que não seria bom. Para contornar esse problema, escondemos a arma em uma nanoestrutura construída a partir de DNA”, explicou, em comunicado, Björn Högberg, professor do instituto Karolinska e líder do ensaio.

Usando uma técnica chamada ‘origami de DNA’ os cientistas criaram um interruptor de segurança, ativado sob determinadas circunstâncias. “Conseguimos esconder a arma de tal forma que ela só pode ser exposta no ambiente encontrado dentro e ao redor de um tumor sólido. Isso significa que criamos um tipo de nanorrobô que pode mirar e matar especificamente células cancerígenas”, detalhou Högberg.

A chave para o sucesso é o microambiente ácido que geralmente envolve as células

Divulgação/Boxuan Shen



tumorais, que ativa a arma do nanorrobô. Ao avaliar estruturas em tubos de ensaio, os pesquisadores mostraram que a arma peptídica está escondida dentro

da nanoestrutura em um pH normal de 7,4, mas que mata células quando o pH cai para 6,5.

A equipe testou a injeção de nanorrobôs em camundongos

com câncer de mama. A aborragem reduziu em 70% o crescimento do tumor em comparação com os ratos que não foram tratados com o novo método.

## O mecanismo é ativado pelo contato com pH ácido no entorno do tumor

“Agora precisamos investigar se isso funciona em modelos de câncer mais avançados, que se assemelham mais à doença humana real. Também precisamos descobrir quais efeitos colaterais o método tem antes que ele possa ser testado em humanos”, destacou o primeiro autor do artigo, Yang Wang, pesquisador do Karolinska Institutet.

A equipe também quer averiguar se é possível tornar o nanorrobô mais específico, adicionando proteínas ou peptídeos em sua superfície que se liguem a certos tumores.