

INFECÇÃO DESVENDADA

Equipe de cientistas desbrinhou a estrutura molecular de um receptor que fica na superfície das células e é usada pela maioria das cepas do HIV para entrar no resto do corpo e se espalhar. Entenda como o vírus HIV infecta as células e como foi feito o estudo

Como o HIV ataca as células humanas, se funde ao DNA e desenvolve novos vírus da Aids

1. O HIV se une à superfície da célula, por meio de uma fusão da proteína gp-120 do vírus — presente na envelope em forma de sifilite — com o receptor CD4 do linfócito. A gp-120 é uma espécie de chave que abre as portas do sistema imunológico.

2. Depois de liberar o capsíde, que contém material genético, o HIV e o DNA da célula se combinam.

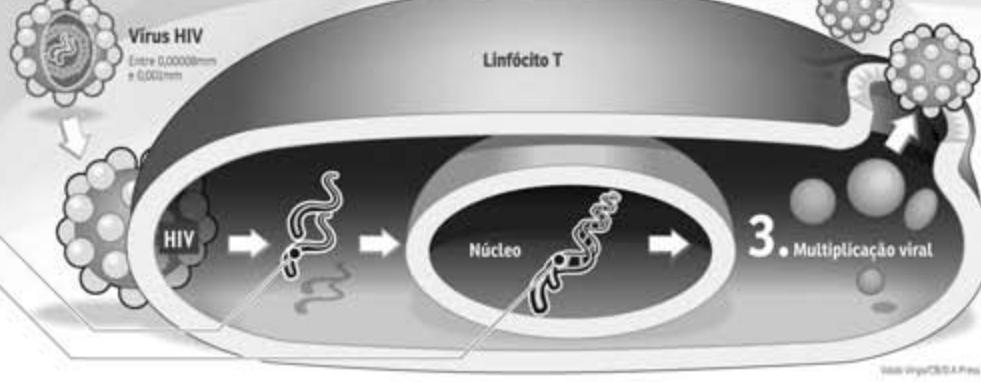


Ilustração: Vítor Góes/Correio

Ataque do HIV é “fotografado”

Pesquisadores produzem imagem em alta resolução do momento em que o vírus se une a um dos receptores presentes na célula do sistema imunológico humano. O estudo deve levar ao desenvolvimento de novas drogas contra a Aids

BRUNA SENSEVE

Uma das senhas, até agora secreta, usada pelo vírus da Aids para entrar nas células do sistema imunológico humano acaba de ser “decodificada”. Pela primeira vez, cientistas conseguiram observar bem de perto a estrutura molecular do co-receptor CCR5, uma das estruturas utilizadas pelo HIV para dar início à infecção capaz de destruir todo o organismo.

O grupo responsável pela pesquisa, formado por chineses e norte-americanos, produziu imagens de alta resolução do exato momento em que esse receptor manifesta o seu “código de acesso” na membrana celular permitindo a aproximação do vírus. O trabalho é um marco e deverá resultar no desenvolvimento de uma nova linha terapêutica contra a doença, ao interditar mais essa porta de entrada.

Nas células humanas, há vários receptores, presentes na membrana. Eles trabalham como porteiros, que dão acesso a diferentes estruturas ou substâncias — muitas delas benéficas. No caso da infecção pelo HIV, esse processo é mediado por interações entre uma glicoproteína, conhecida como gp-120 viral, e o receptor CD4, encontrado na própria célula, além de outros dois co-receptores: o CXCR4 e o CCR5. O feito do grupo, então, foi fotografar o momento em que um desses porteiros, o CCR5, entrega as chaves para o vírus da Aids. A partir daí, o organismo invasor se funde à membrana da célula e “cava” seu caminho até o interior dela.

Nas células humanas, há vários receptores, presentes na membrana. Eles trabalham como porteiros, que dão acesso a diferentes estruturas ou substâncias — muitas delas benéficas. No caso da infecção pelo HIV, esse processo é mediado por interações entre uma glicoproteína, conhecida como gp-120 viral, e o receptor CD4, encontrado na própria célula, além de outros dois co-receptores: o CXCR4 e o CCR5. O feito do grupo, então, foi fotografar o momento em que um desses porteiros, o CCR5, entrega as chaves para o vírus da Aids. A partir daí, o organismo invasor se funde à membrana da célula e “cava” seu caminho até o interior dela.

Laboratório

Na descoberta, publicada na edição de hoje da revista Science, os pesquisadores utilizaram um medicamento que já conhecido na clínica médica para o tratamento do HIV, chamado maravirato. Para entender como acontece o trabalho do CCR5, A escolha da droga se baseou na sua forma de funcionamento. Ela se liga ao co-receptor com o objetivo de torná-lo indisponível para a ligação com o HIV.

Em laboratório, a equipe produziu um receptor CCR5 artificial por biogenética e permitiu que ele se complexasse com a droga. Assim, a droga realizasse essa ligação. Esse complexo droga — receptor foi purificado e cristalizado, resultando em imagens de alta resolução para que os cientistas pudessem observar bem de perto como funciona a ligação. Vale lembrar que o medicamento não pro-

Referência

O laboratório de Raymond Stevens é referência mundial no estudo de receptores celulares. Ele realizou com sucesso as pesquisas da relação estrutura-função de 14 de 23 GPCRs publicados até hoje. Após 20 anos de pesquisa, o laboratório de Stevens foi o primeiro a publicar, em 2007, na revista Science, a imagem em alta resolução da estrutura de um receptor humano.

Stevens, do Departamento de Biologia Molecular e Química do Instituto The Scripps, na Califórnia.

Caminho árduo

Hoje, inúmeros estudos buscam compreender os mecanismos moleculares da entrada do HIV. Foi com esses trabalhos que se chegou à determinação do complexo estrutural de ligação gp-120-CD4. Mas as relações de função e estrutura dos outros dois receptores permanecem pouco compreendidas. Isso porque tanto o CCR5 quanto o CXCR4 pertencem a uma família proteica da membrana celular chamada de receptores acoplados à proteína G (GPCRs, em inglês). Estudos estruturais dessas moléculas são extremamente desafiadores pelo tamanho dessa superfamília, com 826 membros — o que a torna o maior conjunto proteico no genoma humano e silvo de mais de 40% de todas as drogas.

Stevens imagina que, no ritmo atual de pesquisa, ainda serão necessárias várias décadas para compreender totalmente. “Isso é lamentável, já que entender como esses receptores trabalham e desenvolvem novas terapias pode levar a classes de medicamentos mais seguros para o tratamento de muitas e diferentes doenças humanas”, avalia o especialista.

Os estudos em busca da estrutura molecular dos co-receptores para o HIV foram iniciados há seis anos, quando a principal autora do trabalho, Belli Wu, hoje professora do Laboratório de Pesquisa em Receptores da Academia Chinesa de Ciências, trabalhava como estudante de pós-doutorado no laboratório de Stevens. “Nosso objetivo era aprofundar a compreensão dos mecanismos moleculares de entrada do vírus HIV, resolvendo as estruturas cristalinas das duas correntes de CCR5. Os cientistas sugerem que isso pode ocorrer quando o co-receptor CCR5 assume uma estrutura de cúpula que reduz a sua afinidade para inhibidores, como o maravirato, deixando o receptor livre e disponível para se ligar ao HIV.”

No artigo, os autores afirmam também que, apesar de o CCR5 e o CXCR4 dividirem uma arquitetura global muito semelhante, há pequenas diferenças dentro dos dois tipos de ligação dos dois que provavelmente resultarão no reconhecimento de cepas distintas de HIV.

A porta está agora aberta ao uso de múltiplos estudos biofísicos e de conhecimento para entendermos melhor como a infecção do HIV ocorre. Com ambos os co-receptores de estruturas tridimensionais de HIV, é provável que tenhamos a próxima geração de terapias do HIV”, disse Raymond

A PESQUISA

1. Inicialmente, cientistas acreditavam que o vírus causador da Aids infectava as células apenas por meio do receptor CD4.

2. Depois, descobriu-se que a infecção também conta com a “ajuda” de dois outros receptores: o CXCR4 e o CCR5, foco do novo estudo.

3. É sabido que, ao se ligar ao CCR5, o HIV pode se fundir com a membrana da célula que fica logo abaixo e ir devorando o seu conteúdo para dentro dela.

4. Os cientistas têm procurado desenvolver fármacos anti-HIV que bloqueiam a ligação do vírus a partir do CCR5 ou mesmo tornar o receptor inativo. Mas poucos compostos inibidores do CCR5 têm sido desenvolvidos e não se sabe exatamente como eles funcionam.

5. A falta de uma “imensa de alta resolução” da estrutura molecular do CCR5 era um dos empecilhos para essas pesquisas. O grande feito da nova pesquisa foi obter essa “fotografia”. Para isto, os cientistas utilizaram um medicamento já conhecido e usado para o tratamento do HIV, chamado maravirato.

6. Essa droga é um antagonista do receptor CCR5; isto é, ela funciona se ligando ao receptor, tornando-o inativo para circulação do HIV.

7. Os pesquisadores permitem que o medicamento se ligue a um receptor CCR5 produzido em laboratório. Dessa forma, a droga não chega a iniciar o receptor, mas o torna inativo e não receptivo ao HIV. Esse complexo receptor-droga, em seguida, foi purificado e cristalizado.

8. Suas imagens foram obtidas a resolução atômica e a observação do conjunto forneceram diversos insights quanto à via molecular pela qual as células se fundem com o HIV.

AS ETAPAS DO MAL

Infecção aguda

Duração: Em geral varia de três semanas a 8 semanas

Quando ocorre a infecção pelo vírus causador da Aids, o sistema imunológico começa a ser atacado. E quando ocorre a incubação do HIV. O organismo leva de 30 dias a 60 dias após a infecção para produzir anticorpos anti-HIV. Os primeiros sintomas são muito parecidos com os de uma gripe, como febre e mal-estar. Por isso, a maioria das pessoas passa despercebida.

Período assintomático

Duração: Indeterminada, podendo se estender por anos

Markada pela forte interação entre as células de defesa e as constantes e rápidas mutações do vírus. Mas que não enfraquece o organismo o suficiente para permitir novas doenças, pois as virus amadurecem e morrem de forma equilibrada. Nesse período, em geral, o paciente não sabe que está doente, mas transmite o vírus.

Sintomatologia inicial

Duração: Pode se estender por alguns meses

Com o frequente ataque, as células de defesa começam a funcionar com menos eficiência até serem destruídas. O organismo fica cada vez mais fraco e vulnerável a infecções comuns.

A fase sintomática inicial é caracterizada pela alta rotulação dos glóbulos brancos do sistema imunológico — que chegam a ficar abaixo de 200 unidades por mililitro de sangue. Em adultos saudáveis, esse valor varia entre 800 e 1.200 unidades. Os sintomas mais comuns são febre, diarreia, saídas noturnas e emagrecimento.

Sintomatologia

Duração: Pode se estender por semanas ou alguns meses, caso não haja tratamento

A baixa imunidade permite a aparição de doenças oportunísticas, que recebem esse nome por se aproveitarem da fraqueza do organismo. Com isso, atinge-se o estágio mais avançado da doença, a Aids. Quando chega a essa fase, por não saber ou não seguir o tratamento indicado pelos médicos, pode surger de hepatites virais, tuberculose, pneumonia, toxoplasmose e alguns tipos de câncer.

Palavra de especialista

Nova luz

“Os autores resolveram a estrutura para o complexo formado pelo inhibidor de entrada do HIV-1, o maravirato, e uma forma CCR5 biogenética, que é estabilizada por várias modificações. O maravirato é um inibidor desleal: seu local de ligação não é o mesmo das moléculas capazes de bloquear o funcionamento do receptor, isto é, ele atua indiretamente, alterando a forma geral do receptor. A estrutura do CCR5 revelada pelo trabalho lança luz mecanicista sobre a seleitividade do co-receptor para HIV-1. O novo conhecimento estrutural prepara o palco para o projeto nacional de pequenas moléculas melhoradas inibidoras de CCR5 para a entrada do HIV. O conhecimento estrutural desses patógenos poderá, assim, nos ajudar a dormir-lés e impedir a sua união com a membrana celular.”

Por Johan Klaasse, pesquisador do Departamento de Microbiologia e Imunologia da Faculdade Médica de Weill Cornell, da Universidade de Cornell (EUA)