

Pé de inovação

Inspirado em prêmio Nobel, cosmético criado a partir da biodiversidade por pequena empresa brasileira supera as dificuldades de pesquisa e desenvolvimento nas relações entre universidade e indústria.

Luciana Christante ●

Em 2003, o americano Peter Agre ganhou o prêmio Nobel de Química pela descoberta das aquaporinas, proteínas tubulares que formam canais entre as células e permitiram entender como os tecidos do corpo, inclusive a pele, são capazes de reter tanta água. Para a indústria cosmética mundial, esse foi o tiro de largada da corrida por uma nova geração de hidratantes, com tecnologia inovadora. O desafio era desenvolver produtos que estimulassem, de forma eficaz e segura, a síntese de aquaporinas na pele

humana. Até agora apenas duas empresas conseguiram realizar o intento. Uma delas é a Nivea, a multinacional de origem alemã presente em 150 países, que lançou seu produto na Europa em janeiro deste ano. A outra é a Chemyunion, uma empresa de Sorocaba, interior de São Paulo, com 100 funcionários, que comercializa seu Aquasense desde 2008.

Pouco conhecida pelo grande público, a Chemyunion fabrica matérias-primas para a indústria cosmética do Brasil e do exterior. Faturou R\$ 40 milhões em 2009,

vendendo para clientes como Natura, Avon, Unilever, L'Oréal, Victoria's Secret e Estée Lauder. O Aquasense é um extrato feito com a casca de uma árvore da Mata Atlântica, que pode ser adicionado às fórmulas de uma ampla linha de produtos com o objetivo de aumentar a hidratação da pele. Já é exportado para Argentina, Colômbia, Rússia e Estados Unidos.

A pequena empresa conseguiu esse feito após adotar uma série de atitudes que diferem bastante do *business as usual*. Levou apenas quatro anos para desenvolver um

produto de vanguarda, de padrão internacional, baseado na exploração sustentável da biodiversidade brasileira. Estabeleceu parcerias bem-sucedidas e duradouras com universidades (Unesp e Unicamp) e agências de fomento (Fapesp e Finep). E para fazer pesquisa e desenvolvimento (P&D) por conta própria, emprega mestres e doutores atualmente ocupados com a invenção de novos produtos, dos quais dez serão lançados até 2011. Algo raro num país em que o grosso da ciência e da tecnologia é produzido no meio aca-

dêmico, ou, o que é bem mais comum, chega pela alfândega como mercadoria ou serviço importado.

A história do Aquasense começa num sábado de 2004, numa livraria na capital paulista. "Eu estava olhando a estante de plantas medicinais e quando puxei um livro de uma prateleira alta, caiu outro bem na minha cabeça", conta a química Carmen Velazquez, diretora científica da Chemyunion. Era *Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica* (Editora Unesp, 2003), de Luiz Cláudio Di Stasi e





'GURU DE PLANTAS'

Luiz Cláudio Di Stasi listou as espécies que, do ponto de vista teórico, poderiam exercer a atividade desejada pela empresa



ALTO PODER HIDRATANTE

Obtido a partir da casca dos galhos do angico branco, o Aquasense é um líquido escuro exportado para quatro países



CIENTISTA NA INDÚSTRIA

Egressa da Unesp em Araraquara trabalha no setor de P&D há dois anos



DEDICAÇÃO EXCLUSIVA

Equipe formada por mestres e doutores trabalha no desenvolvimento de novos produtos; publicações e participação em eventos científicos são incentivadas

Clélia Akiko Hiruma-Lima, professores do Departamento de Farmacologia do Instituto de Biociências da Unesp em Botucatu.

Na época, Carmen e seus três sócios queriam aumentar o volume de exportações da empresa, com produtos inovadores. "Mas para nos apresentarmos lá fora, precisávamos de um diferencial", lembra. "Como somos brasileiros, decidimos investir na biodiversidade."

Ela já conhecia outro livro de Di Stasi sobre o mesmo assunto e, com as aquaporinas em mente, entrou em contato para marcar uma reunião com ele. "Eu precisava de um 'guru de plantas', alguém que conhecesse profundamente as plantas brasileiras, mas que também entendesse de fitoquímica e farmacologia, que é a nossa língua."

Di Stasi aceitou se reunir com Carmen, mas a princípio não demonstrou entusiasmo. "Morri de medo", confessa. "Eu tinha acabado de chegar de um pós-doc na Espanha, estava mudando minha linha de pesquisa, não entendia nada de pele e não queria testar produtos no meu laboratório", lembra o pesquisador, que investiga o uso de extratos vegetais no tratamento de doenças gastrointestinais.

Ainda assim a conversa avançou, porque

a empresária queria apenas uma consultoria que resultasse numa lista de plantas com potencial de aumentar a expressão de aquaporinas na pele. Di Stasi topou o desafio e, depois de uma exaustiva revisão bibliográfica, apresentou dez espécies que teoricamente poderiam exercer essa atividade. Chegava a hora, então, de verificar se elas correspondiam às expectativas, na prática.

Desde o início, Carmen estava convencida de que todos os testes necessários deviam ser feitos pela empresa, por isso evitou qualquer tipo de parceria que envolvesse a execução do projeto pela universidade. Não foi por desconfiança, explica, mas por uma particularidade do ramo que ela conhece tão bem. "Na área cosmética, velocidade é fundamental."

Diferentemente do setor farmacêutico, em que um medicamento pode ficar décadas no mercado, a vida útil de um cosmético é de cerca de cinco anos. Ganha quem chega primeiro com o produto. Segundo a empresária, a cada dois anos a cosmética passa por uma reviravolta, e a cada cinco, um novo marco é atingido. "Agora é a vez das aquaporinas", afirma.

Naquela época, porém, a Chemyunion não estava preparada para fazer todos os

testes, tanto por falta de equipamentos quanto de recursos humanos especializados. A solução provisória foi terceirizar algumas análises mais complexas, como a que verificou a expressão gênica de aquaporinas em cultura *in vitro* de células humanas, realizada no Laboratório de Biotecnologia da Unesp em Botucatu.

Para se equipar com tecnologia e conquistar a autonomia laboratorial, a empresa submeteu um projeto ao Programa Fapesp Pesquisa Inovativa em Pequenas Empresas (Pipe), que apoia a execução de pesquisa científica ou tecnológica em pequenas empresas do Estado de São Paulo. O capital humano ela foi buscar nas universidades.

Busca de cérebros

Em 2004, quando a parceria com Di Stasi começava a dar os primeiros frutos, Carmen começou o doutorado em farmacologia na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O objetivo era estudar o efeito na pele de ativos naturais já usados em cosméticos, mas até então sem comprovação científica de seus mecanismos celulares (mais tarde ela descobriria que um deles, o óleo da semente do café verde, também atua nas aquaporinas). Sob a orientação de Mary Luci de Souza Queirós, conheceu

outro doutorando, Gustavo Dieamant, que foi contratado no mesmo ano e hoje é seu braço direito na Chemyunion.

Do mesmo laboratório Carmen trouxe mais dois alunos. Hoje a equipe de P&D da empresa tem 18 pessoas, das quais quatro doutores, dois doutorandos, quatro mestres e dois mestrandos, vindos principalmente da Unicamp e da Unesp. "Ela identificou pessoas-chave ainda em fase de formação, eu tive a oportunidade de ajudar nessa análise e sei que todas estão muito bem lá", diz Di Stasi.

Daquela lista de plantas elaborada pelo pesquisador de Botucatu, o angico branco (*Piptadenia colubrina*) foi o vencedor. As pesquisas acabaram mostrando que açúcares presentes na casca dos galhos da planta estimulam a síntese não apenas de um tipo específico de aquaporina (AQP-3), por onde passam água, glicerol e ureia, mas também de várias outras proteínas da epiderme, que melhoram a hidratação e dão mais coesão às células (veja quadro na pág. 35). Segundo Di Stasi, é a primeira vez que um mecanismo de hidratação foi tão bem estudado.

Toda a documentação científica produzida no projeto, o que incluiu a publicação de artigos em revistas científicas inter-

nacionais, é um diferencial competitivo no mercado externo, segundo Carmen. "Lá fora, os grandes compradores querem saber primeiro se funciona, se a eficácia está comprovada, é por aí que se começa a conversa. Do preço a gente fala depois. Esse é o nível de cliente que a gente mais gosta, claro." Um grande grupo americano está testando o Aquasense em cosméticos.

Depois do angico branco, vieram o camapu e o picão preto. Esses são os nomes populares de *Phisalis angulata* e *Bidens pilosa*, plantas que estão sendo estudadas pela empresa com a colaboração de pesquisadores da Unesp e da Unicamp e por meio de novos projetos Pipe-Fapesp.

Diferentemente de um medicamento, que pode ficar décadas no mercado, a vida útil de um cosmético é de cerca de cinco anos. A cada dois anos o setor passa por uma reviravolta, e a cada cinco, um novo marco é atingido. Agora é a vez das aquaporinas

No camapu, o ativo de interesse tem atividade semelhante à dos anti-inflamatórios corticosteróides, mas sem causar ressecamento e envelhecimento da pele com o uso contínuo. Do picão preto deve sair um composto parecido com o ácido retinoico, usado hoje como medicamento, mas que não trará reações adversas quando a pele for exposta ao sol, o que possibilitará seu uso cosmético.

As duas espécies estão sendo cultivadas na nova sede da empresa em Sorocaba, que será inaugurada este ano. A preocupação é com a sustentabilidade. A ideia é não trabalhar mais com árvores grandes como o angico branco, cujos galhos de onde se retira a casca usada na produção do Aquasense vêm da poda feita por um fornecedor certificado, segundo Carmen. "Agora preferimos espécies de pequeno porte, que cresçam mais rápido, de mais fácil manejo", afirma.

Para exportar, além de seguir a legislação ambiental brasileira, a empresa precisa de uma série de certificações que garantam que os produtos são orgânicos e não contribuem para o desmatamento. A preocupação de fazer o manejo sustentável levou à compra de uma área de 900 hectares no Amazonas, com floresta nativa, de onde



TECNOLOGIA DE PONTA

Gustavo Dieamant e Carmen Velazquez no equipamento a laser que capta imagens em tempo real de todas as camadas da pele; é o único na América Latina



MANEJO SUSTENTÁVEL

Camapu é cultivado na horta experimental da empresa; produto em desenvolvimento

Fotos: Guilherme Gomes

ela extrai outras matérias-primas, como o óleo de buriti e a manteiga de murumuru.

Do ponto de vista tecnológico, os laboratórios da Chemyunion se assemelham aos encontrados nas universidades paulistas. Lá estão sendo feitos testes *in vitro* com células animais e humanas, análises genéticas e estudos com voluntários humanos com um sofisticado equipamento a laser, único na América Latina, que capta em tempo real imagens de todas as camadas da pele. Outro aparelho importante é um extrator de fluido supercrítico, que utiliza gás carbônico na fase de transição entre os estados líquido e gasoso para obter extratos vegetais com altíssimo grau de pureza.

Além do aporte financeiro da Fapesp por meio dos projetos Pipes (cerca de R\$ 1,5 milhão nos últimos quatro anos), a Chemyunion investe anualmente 10% de seu faturamento em tecnologia e infraestrutura (R\$ 4 milhões em 2009). Outros R\$ 3 milhões foram financiados pela Finep para projetos de nanotecnologia, a mais nova empreitada científica da empresa.

Germe da inovação

A Chemyunion conseguiu fazer o que João Furtado, coordenador adjunto de inovação da Fapesp, chama de “enrai-

zar” a ciência na indústria, comparando com a Coreia do Sul, onde cerca de 20 mil empresas têm departamentos de P&D. Segundo ele, por aqui as parcerias entre universidade e setor produtivo tropeçam bastante. “Ainda estamos criando esses modelos de interação, que são modelos de ‘tecnologia social’”, diz.

Inteligência e tecnologia são como micróbios que se alastram pela empresa e perpetuam o espírito de inovação, explica Furtado. Estudioso das parcerias entre os setores produtivo e acadêmico, ele cita como uma das principais razões para o fracasso as empresas buscarem as universidades para resolver problemas emergenciais.

É comum a **relação fracassar** quando as empresas abordam as universidades para resolver **problemas emergenciais**. O sucesso vem do estabelecimento de uma **agenda comum**, do **entendimento mútuo**, da capacidade de **criar elos**

“Universidade não é bombeiro”, brinca. “O sucesso vem do estabelecimento de uma agenda comum, do entendimento dos problemas e das competências de cada um, o que torna possível criar elos.”

A história mostra que essa relação é mais de resistência que de colaboração. Di Stasi mesmo conta que notou a cara feia de alguns de seus pares quando começou a parceria e reconhece que, neste caso, o diferencial foi terem “construído a ideia juntos”. Depois de dez projetos e quatro patentes com a Chemyunion, ele lista outros benefícios. “Meu laboratório, meus alunos e minha carreira ganharam muito”, diz. “Até criamos uma nova linha de investigação por conta desta parceira, com pesquisas conjuntas apoiadas pela Fapesp. É sobre obesidade, com desdobramentos na área estética”, revela.

Carmen conta que não são poucos os colegas empresários que se mostram espantados pelo fato de ela “conseguir” trabalhar com a universidade. “Eu digo que é possível, via Fapesp, por exemplo.” Mas o pesquisador precisa estar preparado para a troca, pontua. “Alguns olham para a empresa como se viéssemos roubar conhecimento, esquecendo-se que do outro lado há inteligência também.”

Aquaporinas

Da busca pelos canais de água às bases genéticas do equilíbrio hídrico da pele

Antes da descoberta das aquaporinas, ninguém entendia muito bem como a água entrava e saía de dentro das células e transitava entre elas. Só a osmose não explicava por que 70% do peso do corpo humano corresponde ao líquido. A existência de canais de água, produzidos pelas próprias células, é cogitada por cientistas desde a década de 1950, mas provas concretas apareceriam bem mais tarde.

No fim dos anos 1980, o americano Peter Agre estudava hemácias no Instituto Johns Hopkins de Pesquisa em Malária. Uma molécula pequena e desconhecida começou a aparecer em suas análises do fator Rh, mas ele pensou que fosse um contaminante. Depois a detectou também nos rins, nos olhos, no cérebro e numa diversidade de espécies, inclusive plantas, insetos e bactérias. Ao saber do caso, seu amigo John Parker, da Universidade da Carolina do Norte, perguntou: “Você já pensou que este pode ser o tão procurado canal de água?”. Era.

A primeira aquaporina foi descrita em 1992 e mais 11 foram identificadas. Com o Nobel de Química concedido a Agre (dividido com Roderick MacKinnon) em 2003, esta família de proteínas tubulares chamou a atenção da indústria cosmética.

Até então o conceito de hidratação baseava-se na reposição de componentes naturais da epiderme, como lipídios e glicerol, e na aplicação de uma barreira física para impedir a evaporação da água. Quem encontrasse compostos para estimular a síntese de aquaporinas teria pela primeira vez um produto que hidrataria a pele de dentro para fora, com resultados possivelmente mais eficazes e duradouros.

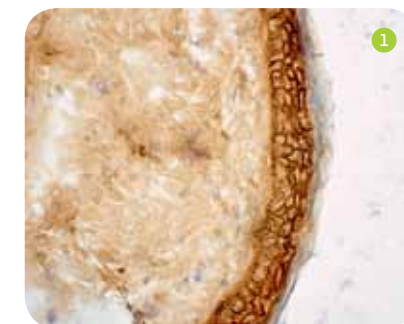
No Brasil, esses compostos foram

encontrados numa árvore da Mata Atlântica, o angico branco (*Piptadenia colubrina*), em pesquisa conduzida pela Chemyunion em colaboração com cientistas da Unesp e da Unicamp. Uma combinação de açúcares presentes no extrato da casca dos galhos estimula a expressão do gene da aquaporina-3 (AQP-3), a mais importante para a manutenção do equilíbrio hídrico da pele.

A AQP-3 é produzida por células conhecidas como queratinócitos, na camada basal da epiderme, permitindo que a água se dissemine até a camada mais externa, que os especialistas chamam de estrato córneo. Outras pequenas moléculas, como ureia e glicerol, passam por esses tubinhos proteicos, o que deu uma base científica à antiga tradição de usar essas substâncias em fórmulas cosméticas ou medicamentos de aplicação tópica.

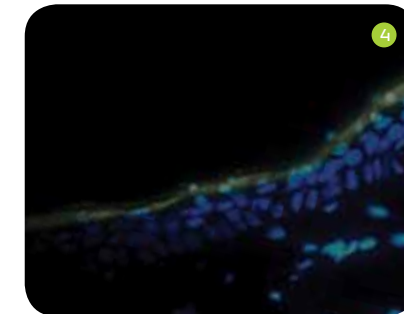
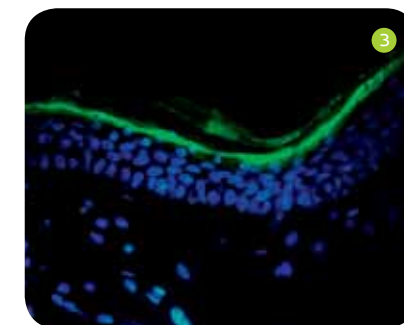
As pesquisas brasileiras mostraram ainda que o extrato do angico branco estimula a expressão dos genes de outras duas proteínas – filagrina e involucrina, resultados que foram publicados no início deste ano no *Journal of Cosmetic Dermatology*. Elas são produzidas no estrato córneo e aumentam a coesão entre as células, o que melhora ainda mais o efeito hidratante.

Para além das aplicações cosméticas, entender as bases genéticas do equilíbrio hídrico da pele pode ajudar a tratar algumas doenças dermatológicas. Alterações dos genes das aquaporinas, da filagrina ou da involucrina já foram observadas em pacientes com doenças crônicas que provocam ressecamento e descamação da pele, como psoríase e eczema.



CANAIS DE ÁGUA

Na pele tratada com o produto (1), a camada externa fica mais hidratada que no grupo controle (2)



PROTEÍNA DE ADESÃO

Há mais filagrina (verde) na pele tratada com o extrato (3), em comparação com o controle (4)

Chemyunion