Fotos: Antoninho Perri

Os professores Vitor Baranauskas (à esq.) e Elaine C. de Oliveira e o pesquisador Helder José Ceragioli: pesquisas interdisciplinares

Frascos contendo nanotubos de carbono: aplicação na área médica

Nanotubos de carbono poderão ser usados no combate a tumores

Estudo aborda efeitos de nanomateriais nas células do sistema imunológico

CARMO GALLO NETTO
carmo@reitoria.unicamp.br

A nanotecnologia é um campo relativamente novo e mais ainda a sua aplicação em medicina. Particularmente, o nanotubo de carbono (NT) constitui uma nova classe de material para aplicação na área biomédica. Seu diminuto tamanho permite que sejam internalizados por diferentes células.

Embora vários trabalhos demonstrem a capacidade desses materiais ultrapassarem as membranas celulares, o mecanismo desse processo ainda não está bem elucidado. Estudos já realizados sugerem que a internalização dos NTs ocorra por meio de um receptor de membrana celular denominado *Marco*, que está ligado à remoção de partículas inertes e na ativação de resposta imune contra agentes infecciosos.

Estudos prévios desenvolvidos pelo grupo no projeto NanoBioTecnologia-Capes-Unicamp demonstram que macrófagos e células do carcinoma pulmonar de Lewis internalizam os NTs de paredes múltiplas, assim chamados os constituídos por tubos concêntricos. Esses fatos e a existência de muitos trabalhos mostrando que essas nanopartículas entram no citoplasma das células, chegando até a atingir seu núcleo, motivaram Vania Daniela Ramos da Silva a desenvolver pesquisa com o objetivo de elucidar o mecanismo de internalização desses NTs por células de defesa do organismo e células de carcinoma pulmonar de Lewis e também sua relação com a expressão do receptor *Marco*.

O trabalho deu origem à dissertação de mestrado apresentada na Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação (FEEC) da Unicamp. O estudo aborda ainda os efeitos desses nanomateriais nas células do sistema imunológico e em célula tumoral, fornecendo informações que possam futuramente direcionar pesquisas que utilizem esses NTs como carreadores de drogas, especialmente as utilizadas na detecção prévia de tumores e no tratamento antitumoral. A elucidação do mecanismo de ação dos NTs pode possibilitar que drogas agregadas a eles atinjam mais diretamente as células tumorais, minimizando efeitos colaterais muito comuns na quimioterapia.

Os resultados da pesquisa demonstram que as células dendríticas que expressam o receptor *Marco* em maior quantidade internalizam o NT de forma bastante eficaz. Os macrófagos que expressam menos esse receptor internalizam menores quantidades do nanomaterial. Já as células tumorais de linhagem de Lewis embora internalizem quantidade significativa dos NTs parecem não necessitar de um receptor especifico para isso, pois não expressam o receptor *Marco*.

Os NTs de carbono de parede múltipla utilizados nas pesquisas foram sintetizados no Laboratório de Nanoengenharia e Diamante, do Departamento de Semicondutores, Instrumentos e Fotônica da FEEC pelo engenheiro químico e pesquisador Helder José Ceragioli, sob coordenação do professor Vitor Baranauskas, orientador do mestrado. A pesquisa contou com a coorientação da professora Elaine C. de Oliveira do Departamento de Saúde da Fatec de Sorocaba e pesquisadora colaboradora no Laboratório de Neuroimunologia do Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp.

Ao lado de outros pesquisadores, ela compõe o grupo que na imunologia é coordenado pela professora Leonilda Maria Barbosa dos Santos e que se dedica principalmente ao estudo de doenças autoimunes. A diversificação profissional dos seus participantes atesta o caráter interdisciplinar do trabalho.

O professor Vitor Baranauskas faz parte de um projeto maior desenvolvido no escopo da Rede Nanobiotec-Brasil da Capes que visa à formação qualificada na área de nanotecnologia. Ele coordena na Unicamp o grupo de nanotecnologia aplicada à área médica e biológica, que produz as nanopartículas na FEEC e co-coordena com professores do IB pesquisas relacionadas à nanobiologia nas áreas celular, de imunologia, parasitologia, bacteriologia e microbiologia.

Promessas

A elucidação dos mecanismos de ação dos NTs sinaliza com a promessa de que substâncias antitumorais acopladas a eles possam ser levadas diretamente às células doentes por meio da corrente sanguínea. Isto seria facilitado porque o tumor forma um microambiente próprio que provoca o aumento muito grande de vasos sanguíneos, ávidos por nutrientes. Embora diversos trabalhos apontem nessa direção, não se sabe se existe um receptor específico que atua sobre essas partículas ou se simplesmente elas acabam passando pelas membranas celulares por difusão.

A proposta, diz Elaine, foi desvendar o mecanismo de entrada dos NTs para então entender a influência que teria sobre eles o acoplamento de moléculas muito grandes que, como se sabe, não conseguem passar através das membranas celulares por difusão. Se isso ocorre é porque deve existir um mecanismo específico que garanta essa entrada. Vania teve como objetivo em seu trabalho estudar se a ação do receptor *Marco* seria responsável por levar para dentro das células essas partículas e verificar se a linhagem da célula tumoral selecionada expressa esse receptor, o que evidenciaria essa possibilidade.

A questão primordial envolve a elucidação das razões que fazem as partículas introduzidas chegarem preferencial e seletivamente aos sítios desejados. A dificuldade maior está no sistema imunológico em que as células fagocíticas eliminam todos os corpos estranhos ao organismo, sejam bactérias ou vírus. Elaine afirma que esse é o maior problema com os NTs que não passam despercebidos na corrente sanguínea: "O nosso trabalho procura elucidar como ocorre a entrada dessas partículas nas células, quantas são fagocitadas e quantas chegam ao alvo, no caso o tumor". A pesquisa foi realizada *in vitro* e os nanotubos foram corados com uma substância vermelha que se liga a eles de forma a permitir detectar sua presença e concentração no interior das células.

Os resultados mostraram aos pesquisadores que as células tumorais estudadas internalizam os nanotubos, embora não expressem o receptor *Marco*. Nessas células o crescimento tumoral diminui e aparentemente a célula tem diminuída a capacidade de replicar. A explicação aventada é que isso ocorre porque a internalização dos NTs acaba influindo no mecanismo natural da célula tornando o metabolismo mais lento, o que leva progressivamente a célula à morte.

Elaine lembra que em outros trabalhos do laboratório poderão vir a ser estudados os mecanismos envolvendo NT em que forem acopladas determinadas drogas. Para ela, o estudo realizado vai permitir que se verifique a possibilidade de uma determinada substância agregada chegar à célula. Por ora, afirma, "sabemos que as nanopartículas inibem a propagação do tumor. Os nanotubos ativam a resposta imune de forma que ela se volte contra o tumor. Já publicamos artigo mostrando que quando os nanotubos entram nas células ocorre a liberação de mediadores que são importantes na ativação do sistema imune contra o tumor".

O trabalho levou os pesquisadores a concluir que esses NTs não são inertes e que os macrófagos os atacam e liberam mediadores que são inflamatórios que no caso dos tumores se revelam benéficos. Eles consideram que há necessidade de controlar a dose dos nanotubos administrada, o que possivelmente resultará no controle da resposta imune, de maneira a não inviabilizar o ataque aos tumores e não causar danos às células sadias. Pouco ainda se conhece dos mecanismos responsáveis por iniciar este processo e por isso o grupo está estudando se o receptor *Marco* juntamente com os nanotubos de carbono seria o desencadeador desse processo quando internalizado pelas células do sistema imune.

O grupo de estudo conclui que os nanotubos são internalizados pelas células tumorais de Lewis, porém não necessitam do receptor *Marco* para isso; os nanotubos não se comportam como uma molécula totalmente inerte em relação ao sistema imune, provocando a produção de substâncias inflamatórias; a atividade de macrófagos e células dendríticas é modificada após o contato com os nanotubos, mesmo não sendo partículas orgânicas.

Sobre o alcance do estudo, Ceragioli lembra que além das nanopartículas serem consideradas excelentes carreadores de drogas, existem pesquisadores trabalhando com elas com o objetivo de ligá-las a determinadas substâncias utilizadas como contraste na realização de exames, de forma que seja mais eficientemente internalizadas pelas células, e possibilitem uma detecção mais específica em tumores através de tomografia ou ressonância magnética, o que atualmente não é possível na fase inicial de tumores.

Publicação

Dissertação: "Expressão do receptor MARCO em macrófagos, células dendríticas e células tumorais após internalização de nanotubos de carbono"
Autora: Vania Daniela Ramos da Silva
Orientador: Vitor Baranauskas
Coorientadora: Elaine C. de Oliveira
Unidades: Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação (FEEC) e Instituto de Biologia (IB)