Nanopartículas incorporam fármaco

Pesquisador consegue carreamento conjunto do gene e do medicamento

CARMO GALLO NETTO
carmo@reitoria.unicamp.br

O câncer converteu-se em um problema de saúde pública mundial. É a doença genética responsável pelo maior número de mortes em países desenvolvidos e a segunda maior *causa mortis* em países em desenvolvimento. Dentre os diversos tipos de câncezr, o de mama e o de próstata se destacam por serem dos mais incidentes na população mundial.

Novas terapias vêm sendo desenvolvidas, entre elas a terapia gênica, que corresponde a entregar o material genético necessário nas células doentes, e o carreamento de fármacos, que corresponde à entrega direta do fármaco ao seu alvo, evitando possíveis efeitos colaterais.

Para viabilizar o transporte do material genético e dos fármacos nessas terapias, podem-se utilizar os chamados Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) e as Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS), nanopartículas formadas por lipídios, desenvolvidas para função de carregar moléculas com atividade biológica, como material genético, fármacos e proteínas às células alvo de forma efetiva e segura.

Em trabalho desenvolvido no Laboratório de Biomembranas, do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia (IB) da Unicamp, o biotecnólogo Allan Radaic, orientado pela professora Eneida de Paula, realizou pesquisas com os objetivos de desenvolver e aperfeiçoar um novo método de produção de CLN e de NLS, chamado de extrusão de microemulsão, e de produzir partículas capazes de carrear de forma conjunta genes e fármacos.

Nos casos estudados por ele, envolvendo cânceres de próstata e mama, foram considerados o denominado gene codificante para PTEN e o fármaco mitoxantrona. Os resultados experimentais mostraram que essas nanopartículas foram capazes de incorporar o fármaco mitoxantrona de forma eficiente e de interagir com o material genético portador do gene codificante para PTEN, protegendo-o da ação de enzimas degradadoras de DNA.

O pesquisador constatou também que o carreamento concomitante do fármaco mitoxantrona e do gene da PTEN diminui a viabilidade celular em linhagens de câncer de mama (MCF-7) e de próstata (PC-3), sem que ocorram efeitos na viabilidade de linhagem celular não cancerígena (3T3).

Fotos: Antoninho Perri

O biotecnólogo Allan Radaic, autor da pesquisa: método inova na produção laboratorial

O método utilizado por Allan inova na produção laboratorial, isto é, em pequena escala, das partículas carreadoras, o que viabiliza economicamente as pesquisas. Mas a diferenciação maior do trabalho está no fato de ter conseguido o carreamento conjunto do gene e do fármaco, que foi crucial ao vencer a resistência ao fármaco nas células do câncer da mama. Esta simultaneidade não encontra paralelo na literatura.

A propósito dos resultados, ele esclarece que a eficiência do método é evidenciada pela baixa viabilidade das células de câncer após o tratamento *in vitro*, conseguindo resultados promissores em comparação com os da literatura. O objetivo do estudo foi o de contribuir para o desenvolvimento dessas novas terapias que precisam ainda vencer uma série de barreiras para que se tornem viáveis.

Origem

As células do corpo humano se multiplicam normalmente segundo determinada taxa de crescimento. O câncer ocorre quando há multiplicação exagerada das células, em decorrência da falta ou excesso de determinados proteínas. A terapia gênica se baseia em levar o gene faltante ou barrar as proteínas que se formam em excesso nas células doentes. Os cânceres da próstata e da mama podem se manifestar por deficiência de certas proteínas, dentre as quais, a proteína PTEN se destaca por ter a função de controlar a multiplicação das células.

Com a deleção do gene codificante para PTEN do genoma, as células podem se multiplicar sem restrição e, então, originar o câncer. Neste caso, o tratamento pode ocorrer pela reposição do gene deletado, o que leva à recomposição da proteína em falta, decorrendo do processo a morte induzida da célula cancerígena, denominada apoptose.

Etapas

O gene para proteína PTEN se liga à superfície das partículas lipídicas enquanto que o fármaco selecionado (mitoxantrona) fica retido no seu interior, podendo ambos serem conduzidos especificamente às células cancerígenas. Essas partículas são constituídas por lipídios e um detergente, que podem estar em proporções variadas, segundo formulações adequadas, o que lhes confere características bioquímicas e biológicas diferentes.

O primeiro passo do pesquisador foi dedicar-se ao desenvolvimento de um método para produção dessas partículas em escala reduzida, denominada extrusão de microemulsão. O processo viabiliza a produção em pequenas quantidades de partículas com características diversas, permitindo testar a eficiência de várias formulações diferentes. No decorrer do desenvolvimento do método de fabricação, a pesquisa concentrou-se em duas formulações de nanopartículas lipídicas (NLS e CLN) que se revelaram de maior eficiência carreadora. "Meu trabalho centrou-se principalmente nisso", diz ele.

Allan explica que muitas das nanopartículas lipídicas já desenvolvidas e descritas na literatura não conseguem, ainda, realizar a sua função de forma eficiente, o que determina a necessidade de testar novas formulações. Esses testes se viabilizam com a produção de pequenas quantidades, caso do método desenvolvido, devido à diminuição dos custos de produção de cada formulação.

Nessa procura, o pesquisador foi levado a descobrir que uma das partículas produzidas poderia carrear um gene e um fármaco simultaneamente e que essa tripla combinação (nanopartícula, gene e fármaco) permite vencer a resistencia da célula à ação do fármaco. Uma das limitações da quimioterapia é a de que, depois de varias aplicações, pode se desenvolver um câncer resistente aos fármacos utilizados e os resultados mostraram que a administração simultânea do gene e do fármaco leva à quebra dessa resistência.

Ao final do estudo *in vitro* ele pôde concluir que é possível diminuir a viabilidade das células de câncer da próstata apenas carreando o gene na NLS. No caso do câncer da mama resistente ao fármaco mitoxantrona, há necessidade de carrear simultaneamente gene e fármaco, daí a importância do desenvolvimento de uma partícula que consiga simultaneamente unir-se aos dois. E foi exatamente este achado que ele considerou inovador.

Publicação

Dissertação: "Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas para carreamento conjunto do gene para pten e mitoxantrona em células de câncer de mama e de próstata"

Autor: Allan Radaic

Orientadora: Eneida de Paula

Unidade: Instituto de Biologia (IB)

Resíduo é usado em tratamento de esgoto

SILVIO ANUNCIAÇÃO
silviojp@reitoria.unicamp.br

Um resíduo descartado pelas indústrias de transformação mineral foi empregado com êxito durante experimento para tratamento natural de esgoto na Unicamp. No estudo conduzido pelo agrônomo Delci Magalhães Poli, os resíduos da bauxita serviram como suporte para que vegetais cultivados em tanques aquáticos atuassem na remoção de impurezas do esgoto doméstico. O sistema, eficiente e de baixo custo, foi desenvolvido pelo agrônomo como parte de seu mestrado defendido junto ao Instituto de Geociências (IG).

A bauxita é uma das principais matérias-primas para a fabricação de alumínio, abrasivos em geral, cimento, produtos quimicos e metalúrgicos. No Brasil, país que possui as maiores reservas mundiais deste material, os resíduos ou crostas da bauxita ainda são descartados de maneira inadequada por muitas indústrias, revela o pesquisador Delci Poli. "Nós utilizamos a crosta da bauxita como um substrato para fixação das raízes dos vegetais que vão atuar no tratamento do esgoto", explica.

De acordo com ele, seu estudo simulou o tratamento de esgoto em tanques aquáticos, comumente conhecidos como "leitos cultivados construídos" ou "wetlands", do termo em inglês cuja tradução livre é "terra úmida". "Este tipo de tratamento de esgoto pode utilizar diferentes meios de fixação, como areia, bambus, plásticos ou pedra brita. Empregamos o resíduo da bauxita porque é um material que até então não foi especificamente retirado da natureza para este objetivo, ao contrário da brita, por exemplo. Ademais, este resíduo ainda não tem uma destinação correta", justifica o estudioso.

O agrônomo Delci Magalhães Poli: estudo simulou o tratamento de esgoto em tanques aquáticos

Remoção de nutrientes

Além da fixação das raízes dos vegetais, o substrato utilizado no estudo se mostrou eficiente para a retirada satisfatória de nutrientes presentes no esgoto. "A remoção de nutrientes é importante para evitar a multiplicação de algas, bactérias e vegetais aquáticos, que poderiam causar poluição no ambiente", informa Delci Poli.

"Em diversas situações do tratamento de esgoto convencional acontece de haver redução de matéria orgânica, mas ela não é acompanhada, muitas vezes, pela redução de nutrientes, como o fósforo e nitrogênio. E uma vez que são lançados estes nutrientes, há incentivo de todo um aumento de massa aquática vegetal, causando poluição", detalha.

Ao contrário de alguns sistemas convencionais, o 'wetland' promove a retirada de matéria orgânica, mas também está focado na redução de nutrientes. Deste modo, evita-se, por exemplo, o processo de eutrofização nos cursos d'água, fenômeno caracterizado pelo aumento de nutrientes que favorecem o desenvolvimento de organismos poluidores no ambiente aquático.

Passivo

O trabalho foi orientado pelo engenheiro José Teixeira Filho, docente convidado do IG e diretor da Faculdade de Engenharia Agrícola (Feagri) da Unicamp. "A pesquisa de Delci vem na perspectiva de buscar alternativas para um dos principais problemas sociais do país, que é o tratamento de esgoto. Hoje o Brasil tem muita uma dificuldade em enfrentar isso; e o passivo é impressionante", situa o orientador, que coordena na Unicamp a linha de pesquisa Recursos Hídricos.

Dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (Pnad) publicada ano passado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) apontam que pouco mais da metade dos domicílios do país - 54,9% - são beneficiados com a coleta de esgoto. Neste contexto, o sistema proposto poderia ser empregado, principalmente, como alternativa viável para o tratamento de pequenos volumes de efluentes gerados em comunidades isoladas, condomínios, atividades no meio rural, escolas e indústrias.

"Conseguimos chegar a situações de tratamento de esgoto tão boas quanto o de outros processos. A vantagem é que este sistema não exige mão de obra especializada, apresenta baixo valor de implantação, operação e manutenção, e utiliza como substrato um material de custo muito baixo", confirma Teixeira Filho.

Empecilho

Por outro lado, pondera o orientador, o principal empecilho no país para a implementação de sistemas como estes, utilizando o modelo de leitos cultivados, ainda é a falta de critérios, que determinariam, por exemplo, os parâmetros e as configurações de projetos. "Há dificuldade em aceitar os 'wetlands' porque o país não dispõe de critérios para projetos. Existem experimentos eficientes e viáveis em todo o mundo utilizando estes sistemas", aponta.

"Neste estudo nós estamos preocupados, também, com a questão social, ou seja, em como a sociedade pode incorporar este conhecimento, adquirido a partir da compreensão da ciência básica. O próximo passo será buscar critérios de projetos por meio do desenvolvimento de ciência aplicada para implementação de plantas de tratamento de esgotos na área de engenharia", propõe.

Publicação

Dissertação: "Leitos cultivados utilizando crostas de eletrofusão da bauxita"

Autor: Delci Magalhães Poli

Orientador: José Teixeira Filho

Unidade: Instituto de Geociências (IG)