



FARMACOLOGIA

Areia poderosa

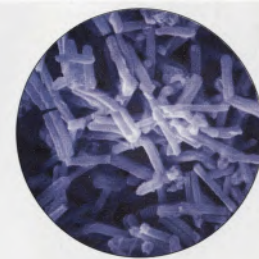
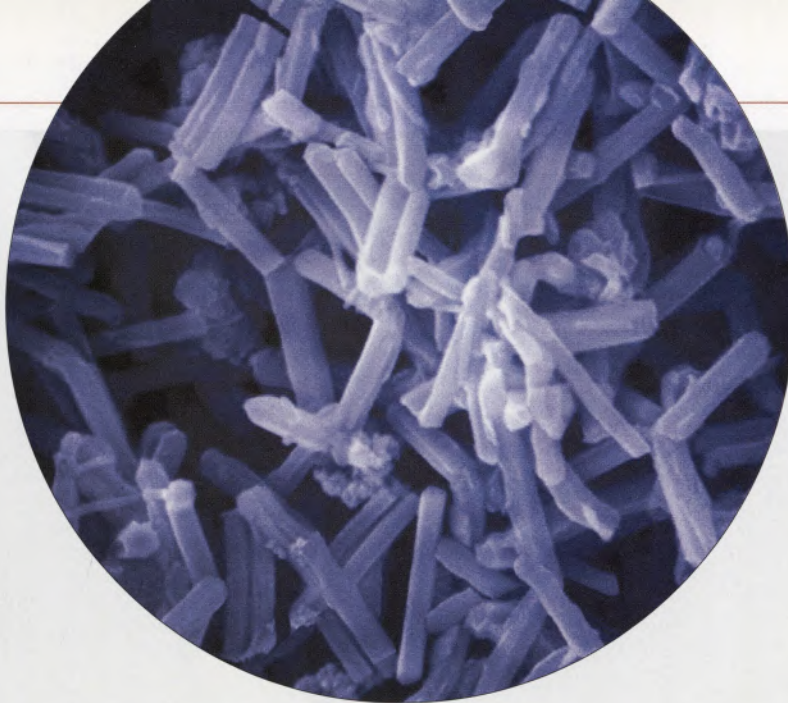
Sílica associada a vacina induz organismo a produzir mais anticorpos

DINORAH ERENO



Uma prosaica substância encontrada na água do mar e nas rochas, a sílica, mostrou em testes ter potencial para auxiliar na indução dos mecanismos de defesa do organismo quando administrada em associação com vacinas. “Nos estudos com camundongos vimos que a sílica usada como meio de transporte das vacinas melhora a

resposta de indivíduos que produzem pouco anticorpo, além de não ser tóxica”, diz Osvaldo Augusto Sant’Anna, pesquisador do Laboratório de Imunoquímica e diretor científico do Centro de Toxinologia Aplicada do Instituto Butantan. Ele coordena o projeto Complexo Imunogênico desenvolvido em parceria com o Laboratório Cristália, empresa brasileira que apostou na novidade e está investindo R\$ 250 mil nos testes que podem levar ao produto.



Arranjo de poros em forma de tubos longos

Abaixo, estrutura da sílica lembra o favo de mel

Chamada de sílica nanoestruturada, ela é produzida a partir de moléculas como os surfactantes, compostos orgânicos utilizados na fabricação de detergentes e outros materiais, que funcionam como um molde. Sobre os surfactantes adiciona-se a sílica, também conhecida como dióxido de silício, composto por silício e oxigênio. “Os surfactantes são removidos depois por meio da exposição do material a altas temperaturas, em um processo conhecido como calcinação”, diz o professor Jivaldo do Rosário Matos, do Laboratório de Análise Térmica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo (USP), que, em parceria com a professora Lucildes Pita Mercuri, do Departamento de Química Analítica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), participa do mesmo grupo de pesquisa. Eles são os responsáveis pelos estudos de síntese e caracterização físico-química das sílicas nanoestruturadas.

Após o processo de calcinação, o material é preparado para aplicação. A sílica forma uma rede com estruturas em forma de tubos longos, dispostos hexagonalmente, em um arranjo de poros bastante organizado e uniforme, com diâmetro de cerca de 8 nanômetros, unidade de comprimento equivalente à bilionésima parte do metro. “A uniformidade do tamanho dos poros é muito importante para a obtenção dos resultados”, diz Matos. Dependendo da disposição dos poros e do tamanho, o material pode ter várias aplicações tecnológicas, como catalisadores, nanos-

sensores e até servir como meio de imobilização de enzimas, fixação e liberação controlada de fármacos e adsorção (fixação de moléculas de uma substância na superfície de outra substância) de metais pesados e outros poluentes encontrados na água.

Viagem promissora - O projeto de desenvolvimento da sílica nanoestruturada como auxiliar de antígenos, substâncias capazes de induzir a produção de anticorpos específicos contra uma toxina ou uma vacina quando injetadas no organismo, começou dentro de um ônibus no final de 2001. Numa das viagens diárias feitas entre Campinas e São Paulo, Osvaldo Sant’Anna conversava com a professora Márcia Carvalho de Abreu Fantini, do Laboratório de Cristalografia do Instituto de Física da USP, quando ela lhe contou que havia feito raio X de uma sílica nanoestruturada, que era muito bonita esteticamente porque lembrava um favo de mel com seus hexágonos perfeitos.

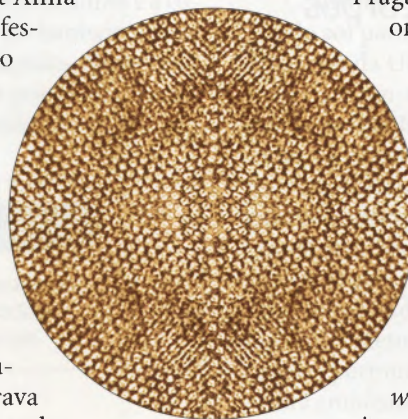
Imediatamente o pesquisador – que seguiu os passos do seu bisavô, o médico mineiro Vital Brazil, um dos pioneiros nas pesquisas com soros antiofídicos, fundador e primeiro diretor do Instituto Butantan – lembrou de um es-


tudo realizado pelo Laboratório de Imunogenética há 20 anos com outro tipo de sílica, a coloidal, de forma gelatinosa. Ao injetar a sílica em altas concentrações nos camundongos verificou-se que os macrófagos, células do sistema imunológico responsáveis por destruir corpos estranhos, tiveram sua atividade bloqueada. Isso facilitou a resposta de defesa do organismo. Assim, o projeto com a nova sílica começou a tomar forma.

Em setembro de 2004, o estudo foi apresentado por Márcia Fantini, responsável pela parte de caracterização física (avaliação estrutural) dos materiais no projeto, no Congresso de Química do Estado Sólido, realizado em Praga, na República Tcheca,

onde teve muito boa acolhida por se tratar do primeiro estudo com uma nanoestrutura com potencial para ser usada como veículo de vacinas. No início de 2005, esses estudos foram apresentados pelo professor Osvaldo Sant’Anna em um *workshop* realizado no Instituto Butantan. Na platéia estava a professora Regina Scivoletto,

farmacologista aposentada da USP, que gostou muito dos resultados e se encarregou de fazer a ponte entre o Butantan e a Cristália, empresa sediada em Itapira, no interior de São Paulo. A parceria foi selada com um pedido de patente de-





positado em setembro de 2005. Nos próximos três anos deverão ser realizados os testes necessários para determinar a viabilidade da sílica nanoestruturada como adjuvante, o nome dado a substâncias que auxiliam o transporte dos antígenos.

Os resultados dos testes realizados até agora correspondem às expectativas dos pesquisadores e da empresa. Misturada a antígenos, a sílica nanoestruturada foi testada na imunização de camundongos e comparada com as respostas aos mesmos antígenos misturados a outros adjuvantes conhecidos e usados em vacinas para que a resposta do organismo ocorra de maneira mais eficaz. “Se for injetada só uma suspensão de vírus ou bactérias atenuadas que compõem a vacina, sem nenhum adjuvante, ela pode funcionar ou não, porque existe uma reação rápida de metabolização da substância pelo organismo que elimina a função protetora do medicamento”, diz Sant’Anna.

Nos estudos comparativos foram usados, além da sílica, o hidróxido de alumínio, o único transportador aprovado para imunização em humanos, além de adju-

vantes oleosos utilizados em vacinação de animais, que são extremamente potentes, mas causam inflamações locais que podem levar a granulomas (massa de tecido cronicamente inflamado) e resultar até em feridas. A sílica teve uma ótima resposta nesse quesito, porque não provocou nenhuma reação cutânea nos camundongos. “Pelo que observamos, após a inoculação por via intramuscular fica um pequeno ponto duro, que desaparece depois de 24 horas”, diz Osvaldo Sant’Anna.

A

ntígenos como veneno de cobra-coral, albumina bovina e outros foram utilizados nos testes com camundongos. Com todos, a sílica funcionou como um excelente meio de transporte. “Ela tem propriedades que melhoram a eficácia da vacina. Com isso acreditamos que poderemos produzir imunidade com quantidade menor de antígeno”, diz o médico neurofisiologista Eduardo

Pagani, gerente de pesquisa clínica da Cristália. Isso significa que será possível imunizar o dobro ou o triplo de pessoas com a mesma quantidade de antígeno.

Novos ensaios serão feitos com a sílica misturada à vacina da hepatite A, comercializada pela Cristália, para avaliar as respostas imune e inflamatória. “A vacina da hepatite A foi escolhida como modelo porque ela é eficaz e segura”, diz Pagani. “Se funcionar com ela pode funcionar para muitas outras.” Se os testes confirmarem o que já foi observado, a sílica pode também substituir os adjuvantes oleosos na imunização de cavalos para a produção de soros antiofídico e antitetânico. Os estudos de toxicidade, como são padronizados e caros, ficam a cargo da empresa, que contrata um centro especializado em toxicologia para realizar os testes. Só depois de terminada essa fase tem início a pesquisa clínica, que consiste em administrar o novo fármaco em seres humanos e observar os efeitos que provoca. ●

O PROJETO

Complexo imunogênico formado por antígenos vacinais encapsulados por sílica mesoporosa nanoestruturada

MODALIDADE

Centro de Toxinologia Aplicada -
Centro de Pesquisa, Inovação
e Difusão (Cepid)

COORDENADOR

OSVALDO AUGUSTO SANT’ANNA -
Instituto Butantan

INVESTIMENTO

R\$ 150 mil (FAPESP)
R\$ 250 mil (Laboratório Cristália)

