



BIOQUÍMICA

# Veneno *in vitro*

Equipe do Butantan desenvolve receita para cultivar glândulas de jararaca em laboratório

**N**os porões do prédio central do Instituto Butantan, em São Paulo, a equipe de Norma Yamamouye se atarefa em torno de placas com poços cilíndricos de 3 centímetros de diâmetro, cheios de um líquido cor-de-rosa. Suco artificial de cereja? Não, nada tão inocente: o líquido é uma sopa de nutrientes – meio de cultura, como chamam os bioquímicos – contendo células de glândula de veneno de jararaca em plena atividade. É a primeira vez que se produz veneno de jararaca em laboratório, e por isso a farmacologista foi convidada pela revista internacional *Nature Protocols* a mostrar ao mundo sua técnica inovadora. Desde 25 de janeiro, qualquer laboratório que queira usar a técnica pode consultar a publicação *on-line*, que reúne protocolos de laboratório, apresentados como receitas de bolo.

O grupo tenta cultivar células da glândula de veneno de jararaca desde 2000, mas foram necessários cinco anos para descobrir as condições ideais – o tal meio de cultura – que as permitem viver e funcionar em condições artificiais. Norma extrai as glândulas de veneno da cabeça da cobra e separa as células com enzimas, para que possam ser espalhadas no meio de cultura. Uma vez instaladas, as células se organizam em unidades secretoras da glândula (ácinos) e passam a produzir veneno idêntico ao da cobra viva, que causa, por exemplo, efeito hemorrágico semelhante ao observado em quem leva uma picada de jararaca.

Norma consegue obter uma boa quantidade de veneno, mas ainda está longe de ser suficiente para produzir soros antiofídicos sem os quais muitas picadas de cobra seriam letais. Atualmente, o Butantan mantém estantes reple-

tas de caixas mais ou menos do tamanho desta revista aberta, com uns 15 centímetros de altura. Dentro de cada uma delas vive uma jararaca ou outra serpente peçonhenta. O veneno retirado das cobras mantidas na Seção de Venenos do Butantan é a principal matéria-prima para produzir o soro e tratar as cerca de 20 mil vítimas de acidentes com cobras que acontecem no Brasil a cada ano – a maioria causada por jararacas. Mas, para a pesquisadora, substituir as estantes por plaquinhas cheias de líquido é ainda uma realidade distante.

**Engenharia genética** - Produzir veneno em laboratório ainda é mais caro do que manter cobras em cativeiro, embora seja uma conta difícil de fazer. Apesar do custo alto de desenvolver técnicas de laboratório como essa, ela acredita que o valor cairá rapidamente depois que sua equipe obtiver culturas em que essas células consigam viver por mais tempo. Até o momento as glândulas *in vitro* funcionam, mas suas células ainda não se reproduzem. Por isso a produção de

veneno não dura mais de 21 dias, tempo máximo de vida dessas células, segundo mostrou até agora o trabalho de Norma.

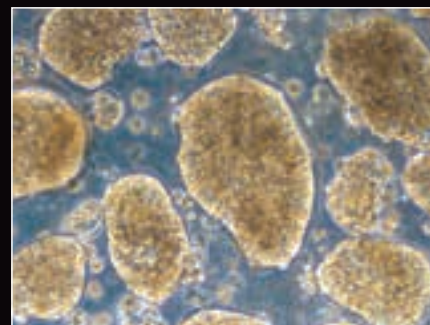
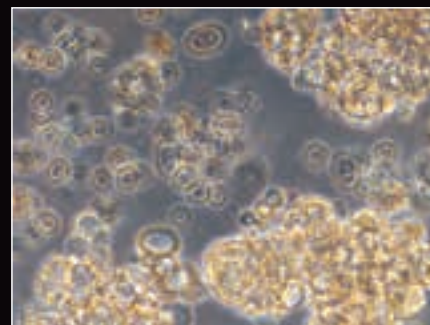
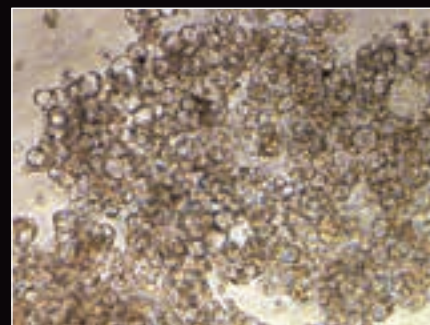
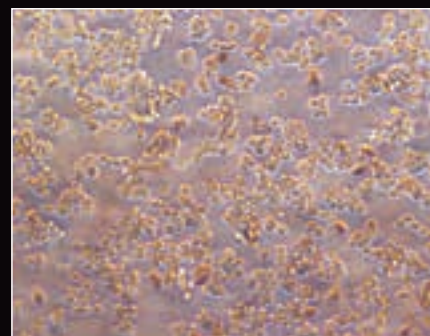
Uma vez capazes de se dividir, as culturas seriam duradouras e se transformariam em pequenas fábricas de veneno. O tempo ainda deve ser longo até que se consiga fazer as células se reproduzirem *in vitro*. Há muito de tentativa e erro no trabalho de bancada, e somente aos poucos vão se descobrindo quais reagentes são realmente necessários para manter essas células vivas e capazes de gerar novas células.

A vantagem não está apenas no fato de os cilindros cor-de-rosa não terem dentes. No futuro próximo, Norma pretende inserir nas células o material genético de outra cobra – a chamada transfecção de DNA – dentro das mesmas células já afeitas à vida em recipientes de plástico, para produzir veneno de outras espécies de cobra. Isso permitiria produzir veneno de espécies raras, por exemplo, pelo menos para pesquisa. “Algumas espécies são difíceis de encontrar na natureza, e isso limita nosso conhecimento”, explica.

A equipe de Norma avalia também a possibilidade de selecionar componentes – toxinas – específicos do veneno que possam interessar para pesquisa ou a produção de medicamentos. Dessa forma seria possível, por exemplo, produzir o composto químico específico que causa a hemorragia após uma picada de jararaca. Para isso é preciso estimular os genes responsáveis por produzir as proteínas desejadas. As técnicas para essa manipulação genética já existem, mas ainda falta fazer com que a estratégia funcione com as células em cultura. ■

MARIA GUIMARÃES

Espalhadas no meio de cultura cor-de-rosa (página ao lado), as células das glândulas de jararaca se reúnem em estruturas que produzem veneno idêntico ao original



NORMA YAMANOUYE/NATURE PROTOCOLS

## O PROJETO

*Estudo molecular e da sinalização intracelular dos adrenoceptores envolvidos na síntese e secreção de veneno em glândula de veneno da serpente Bothrops jararaca*

### MODALIDADE

Linha Regular de Auxílio à Pesquisa

### COORDENADORA

NORMA YAMANOUYE - Instituto Butantan

### INVESTIMENTO

R\$ 297.576,27 (FAPESP)