

Transporte seletivo

Nanopartículas de sílica carregam antibióticos e eliminam bactérias sem causar problemas às células saudáveis

Evanildo da Silveira

Um dos caminhos da evolução das drogas farmacêuticas é tentar atingir e eliminar um microrganismo ou tumor sem prejudicar as células saudáveis do paciente e causar efeitos colaterais. Dentre as ferramentas biotecnológicas mais utilizadas em experimentos para esse fim estão as nanopartículas produzidas com vários tipos de materiais. No Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNLS), instituição localizada em Campinas (SP) e vinculada ao Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, a sílica foi o material escolhido para compor essas nanoestruturas com diâmetros entre 10 e 500 nanômetros (a medida de 1 nanômetro equivale a 1 milímetro dividido por 1 milhão). Um novo tipo dessa nanopartícula poderá levar antibióticos pelo corpo humano para combater bactérias. Ela transporta o medicamento e tem um labirinto de canais internos onde o fármaco é estocado para ser liberado no interior dos microrganismos ou próximo a eles. O estudo do LNLS também levou ao desenvolvimento de dois outros tipos de nanopartículas: uma de prata, que tem propriedade bactericida, e outra com um “caroço” desse metal, recoberto por sílica, que transporta a droga em sua superfície.

Autor principal do projeto, o pesquisador Mateus Borba Cardoso diz que a maior vantagem da nanopartícula é a capacidade de carregar uma grande quantidade do antibiótico. “As nossas podem ser ativas contra os microrganismos e inofensivas às células de mamíferos”, diz Cardoso. Os experimentos foram realizados com cultura de células humanas-padrão usadas em biotecnologia. As nanoestruturas de prata também não apresentaram efeitos secundários indesejáveis às células.

O trabalho de Cardoso começou em 2010, quando o pesquisador desenvolveu uma estratégia para aprisionar carboidratos dentro de nanopartículas de sílica porosa. A pesquisa rendeu um artigo científico publicado em 2011 no *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Nesse primeiro trabalho, ele diz ter se dado conta da possibilidade de controlar o tamanho das nanoestruturas de forma bem precisa. A equipe trabalhou com vários carboidratos diferentes, o que levou os pesquisadores a se perguntarem se não seria possível colocar moléculas biologicamente ativas dentro das nanopartículas porosas.

Cardoso então testou a metodologia com uma proteína chamada lisozima em colaboração com o grupo do biólogo Jörg

Kobarg, ex-pesquisador do Laboratório Nacional de Biociências (LNBio), que funciona ao lado do LNLS, hoje professor do Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). A lisozima está presente na lágrima humana e é capaz de digerir parte da parede da maioria das bactérias, destruindo-as. “Surpreendentemente, verificamos que a nossa estrutura tinha um poder bactericida maior do que o da lisozima pura”, conta Cardoso. “Nesse ponto, conseguimos entender que as propriedades superficiais e o tamanho eram pontos cruciais para que uma determinada nanopartícula apresentasse efeito biológico.” O trabalho ilustrou a capa de uma das edições da revista *Journal of Materials Chemistry*, em 2012.

Dessa forma, ficou claro para o grupo que a utilização conjunta com o fármaco ou princípio ativo produz efeitos biológicos mais acentuados do que a ação em separado. “Após entender como o tamanho e a superfície das nanopartículas se correlacionavam com as propriedades bactericidas, começamos a trabalhar com sistemas biológicos mais complexos como a interação dessas nanoestruturas com células tumorais e diferentes tipos

de vírus”, explica. “Dessa forma, começamos a sintetizar tipos de nanoestruturas que levam a droga em seus canais ou em sua superfície.”

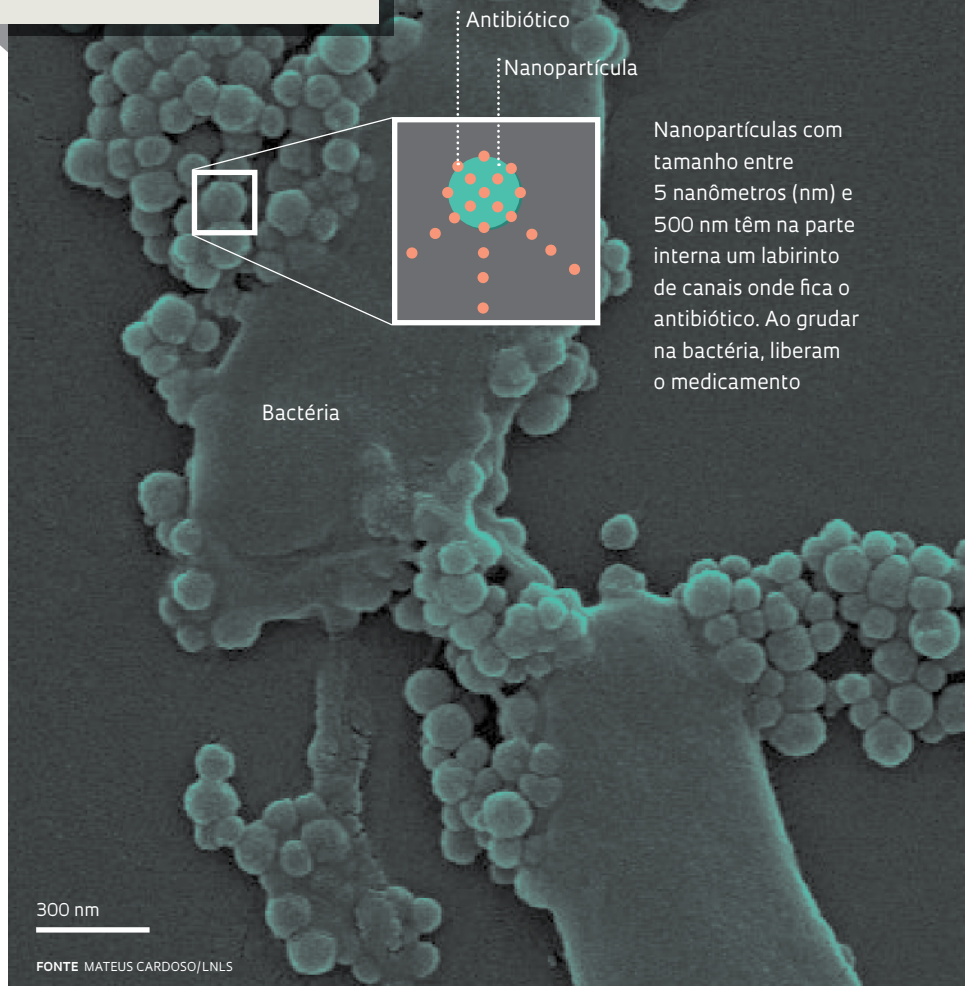
É o caso da sílica. Ao entrar em contato com a bactéria, pode acontecer um de dois efeitos esperados: a nanopartícula entrar no microrganismo e liberar o antibiótico, ou grudar no microrganismo (por fora) e soltar o medicamento perto de onde ele vai agir. Isso potencializa o poder bactericida, porque a ação da droga é somada à do próprio veículo. “Nós testamos essa tecnologia em duas bactérias, uma resistente apenas à tetraciclina e outra a esse antibiótico e à ampicilina”, conta Cardoso. “Contra as resistentes aos dois medicamentos nossa metodologia se mostrou eficaz.” Esse trabalho foi publicado em junho de 2014 no periódico *Langmuir*.

DINÂMICA MOLECULAR

Mais recentemente, o grupo começou a desenvolver uma classe de nanopartículas um pouco mais complexas chamadas de “caroço-casca”. “O grande diferencial dessa estrutura é o fato de ligarmos quimicamente a elas moléculas do antibiótico ampicilina, o que lhes confere grande poder bactericida”, explica Cardoso. “Além disso, o antibiótico não é colocado ao acaso na sua superfície, mas em uma orientação predeterminada. Estudos teóricos baseados em dinâmica molecular realizados pelo químico Hubert Stassen [professor da Universidade Federal do Rio Grande do Sul] indicaram a configuração que nos proporcionou o maior efeito biológico.” A equipe considera essa estratégia a mais promissora por ter três meios de ataque ao patógeno: o caroço de prata, a casca de sílica e a droga.

Na avaliação do engenheiro químico Antônio Hortencio Munhoz Júnior, coordenador do curso de Engenharia de Materiais da Universidade Presbiteriana Mackenzie, em São Paulo, na área de *drug delivery* (liberação controlada de medicamentos), o que está mais avançado é o uso de polímeros orgânicos para o transporte do antibiótico e sua liberação paulatina no organismo humano. “O uso desses polímeros é comum tanto na literatura médica como na indústria farmacêutica”, diz Antônio. “Com o uso de nanopartículas de sílica para o transporte de antibióticos não conheço nenhum caso.”

Nanoesferas com fármacos nas bactérias



De acordo com Cardoso, já existem várias nanoestruturas aprovadas e em uso para tratamento de diferentes tipos de câncer em outros países. “Na parte dos antibióticos, até onde conheço, esse tipo de estrutura não está ainda sendo utilizada”, diz. “Um grupo nos Estados Unidos demonstrou propriedades bactericidas de outra classe de nanopartículas contra bactérias resistentes. No entanto, a técnica e os produtos para a sua produção são extremamente caros, o que pode inviabilizar uma possível utilização dessas partículas numa aplicação industrial”, conclui. “Eles utilizam nanopartículas de ouro, enquanto o nosso utiliza a sílica, material bem barato e possível de ser facilmente utilizado em escala industrial.” ■

Projetos

1. Funcionalização de nanopartículas compósitas para aplicações biomédicas (nº 2011/21954-7); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador Responsável Mateus Borba Cardoso (LNLS); Investimento R\$ 312.799,24 (FAPESP).
2. Funcionalização de nanopartículas de sílica: aumentando a interação biológica (nº 2014/22322-2); Modalidade Auxílio à Pesquisa – Regular; Pesquisador Responsável Mateus Borba Cardoso (LNLS); Investimento R\$ 376.226,76 (FAPESP).

Artigos científicos

- CAPELETTI, L. B. *et al.* Tailored silica-antibiotic nanoparticles: Overcoming bacterial resistance with low cytotoxicity. *Langmuir*. v. 30, n. 25, p. 7456–64. 2014.
- OLIVEIRA, L. F. *et al.* Mechanism of interaction between colloids and bacteria as evidenced by tailored silica lysozyme composites. *Journal of Materials Chemistry*. v. 22, p. 22851-58. 2012.
- LEIROSE, G. D. S. & Cardoso, M. B. Sílica-maltose composites: Obtaining drug carrier systems through tailored ultrastructural nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. v. 100, p. 2826-34. 2011.