

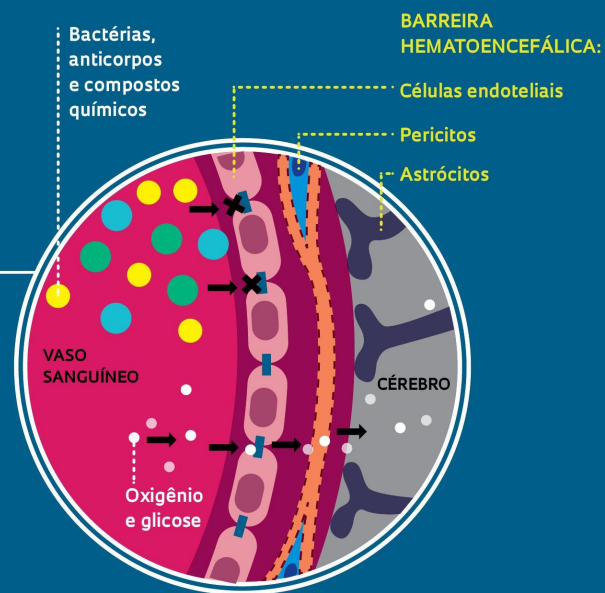
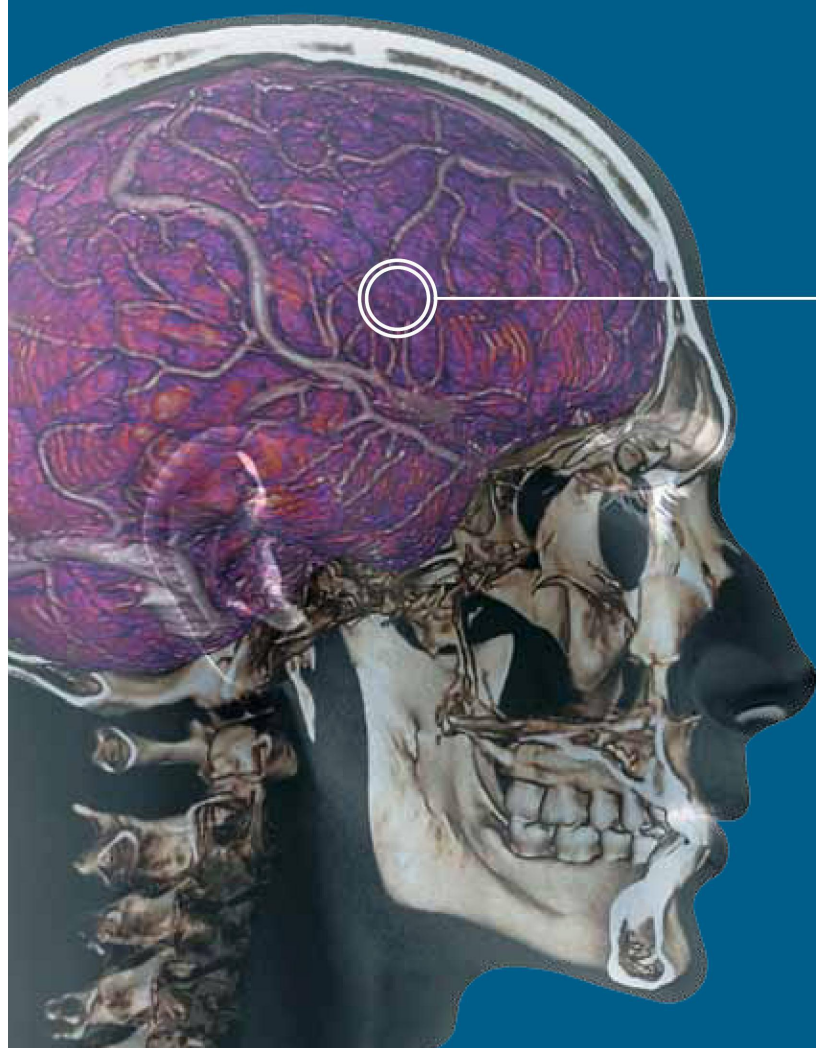
FARMACOLOGIA ▲

Uma chave para entrar no cérebro

Nanomaterial à base de carbono pode facilitar a chegada de medicamentos ao sistema nervoso central

Ricardo Aguiar

Não é fácil fazer um medicamento chegar ao cérebro. Os vasos sanguíneos que irrigam o sistema nervoso central são revestidos por uma estrutura especial composta por três tipos de célula que, em conjunto, atuam como um filtro muito seletivo. Chamada de barreira hematoencefálica, essa estrutura só permite a passagem de alguns compostos necessários para o funcionamento cerebral adequado, como nutrientes, hormônios e gases. Essa seletividade protege o sistema nervoso central de moléculas tóxicas encontradas no sangue e também impede que um fármaco consumido por via oral ou injetado na corrente sanguínea atinja o cérebro, mesmo quando isso é necessário. Na **Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)**, o grupo liderado pela bióloga Maria Alice da Cruz-Höfling testa atualmente a possibilidade de usar o óxido de grafeno reduzido – um composto nanoestruturado formado por átomos de carbono – para abrir a barreira e fazer certos medicamentos chegarem ao cérebro com menos efeitos colaterais do que os provocados por compostos atualmente em uso.



FILTRO SUPEREFICIENTE

A barreira hematoencefálica é uma estrutura especial que reveste os vasos sanguíneos no sistema nervoso central. Formada por três tipos de célula (células endoteliais, pericitos e astrócitos), ela permite que apenas alguns compostos cheguem ao cérebro. Trocas de informações entre os astrócitos da barreira e os neurônios a tornam mais restritiva ou mais permeável

Os testes iniciais com o óxido de grafeno reduzido foram promissores. Experimentos feitos com células e com animais de laboratório indicam que ele abre temporariamente a barreira e, nas doses avaliadas, aparentemente não é tóxico para o organismo. “Trabalhamos com esse composto porque os nanomateriais da família do grafeno mostravam potencial para interagir com o sistema nervoso, já que o grafeno é um excelente condutor elétrico e as células neurais se comunicam por meio de impulsos elétricos”, explica a farmacêutica e bioquímica Monique Mendonça, pesquisadora em estágio de pós-doutorado no Instituto de Biologia da **Unicamp** e primeira autora dos artigos que descreveram esses resultados, publicados em 2015 e 2016 no *Journal of Nanobiotechnology* e na *Molecular Pharmaceutics*.

Constituído por uma única camada de átomos de carbono organizados em hexágonos regulares, o grafeno é 200 vezes mais resistente do que o aço e um dos melhores condutores elétricos conhecidos. O grafeno puro, porém, tem aplicações biológicas limitadas por ser pouco solúvel em água. Já o óxido de grafeno reduzido dilui-se em água e preserva propriedades elétricas similares às do grafeno.

Monique conheceu o óxido de grafeno reduzido em 2013, em uma conversa com pesquisadores do Laboratório de Nanoengenharia e Diamantes da Faculdade de Engenharia Elétrica e Computação (FEEC) da **Unicamp**, e decidiu avaliar o seu potencial de atravessar a barreira. “Adaptamos o processo de produção desse material para sintetizá-lo sem a necessidade de processos químicos intermediários e aumentar o seu grau de pureza para cerca de 99%”, conta o pesquisador Helder Ceragioli, da FEEC. Os métodos de produção descritos na literatura científica costumam deixar impurezas (átomos de ferro, tungstênio ou níquel) que podem ser tóxicas. Segundo as previsões teóricas, quanto mais puro o óxido reduzido de grafeno, menor o risco de causar danos aos tecidos vivos.

Nos experimentos, Monique injetou o óxido de grafeno reduzido na circulação sanguínea de ratos e, usando técnicas que permitem o rastreamento do composto no organismo, observou que uma hora mais tarde ele já havia penetrado em es-

Óxido de grafeno reduzido parece mais seguro para abrir a barreira hematoencefálica do que compostos usados hoje

truturas cerebrais como o hipocampo e o tálamo. Por detectar uma redução no nível das proteínas que mantêm unidas as células que revestem os vasos sanguíneos, ela concluiu que o óxido de grafeno reduzido havia aberto a barreira ao criar espaço entre as células que a formam. Monique notou ainda que, algumas horas após a injeção do composto, a barreira voltava a se fechar. O grupo da **Unicamp** atualmente investiga os possíveis mecanismos bioquímicos que seriam ativados nas células para abrir a barreira.

NEURÔNIOS PRESERVADOS

Sete dias após a aplicação, a maior parte do composto já havia sido eliminada do organismo, sugerindo que não tende a se acumular e tornar-se tóxico às células. Outros exames constataram que não houve morte neuronal nos roedores tratados e que a morfologia do cérebro permaneceu intacta. O material também não produziu danos nas células sanguíneas nem em órgãos como o fígado e os rins. Além disso, o óxido de grafeno reduzido parece ter vantagens sobre compostos como o manitol, usado pelos médicos para abrir a barreira hematoencefálica.

“O óxido de grafeno reduzido é potencialmente mais seguro que o manitol, que altera o fluxo de líquidos no sistema nervoso central e pode deixar os neurônios suscetíveis a danos, além de prejudicar o funcionamento dos rins”, comenta o médico Lício Velloso, professor da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da

Unicamp. Velloso atualmente investiga alterações no organismo que mudam a permeabilidade da barreira e considera o óxido de grafeno reduzido um candidato promissor a desempenhar essa função. “No entanto”, ele pondera, “o uso farmacológico das nanopartículas ainda está em fase inicial e são necessários mais estudos para verificar se elas causam efeitos colaterais no longo prazo”.

“Os resultados obtidos até agora indicam que o óxido de grafeno reduzido tem potencial para transportar medicamentos até o cérebro ou para abrir a barreira e permitir que outros transportadores levem os fármacos até lá”, conta Maria Alice, que começou a investigar formas de abrir a barreira hematoencefálica há 20 anos, quando estudava o efeito do veneno de aranhas do gênero *Phoneutria*, as armadeiras. “Como pessoas picadas por essas aranhas apresentavam sintomas neurotóxicos, pressupus que o veneno poderia atravessar a barreira”, lembra. Mais tarde ela verificou que doses baixas abriam a barreira em ratos. Com a dificuldade de isolar o componente do veneno responsável por esse efeito, Maria Alice passou a testar outros compostos.

Apesar dos resultados animadores, é cedo para dizer se o óxido de grafeno reduzido poderá ser usado na prática clínica. Antes, é preciso avaliar se ele é seguro para seres humanos e se, de fato, permite a chegada de outros compostos ao cérebro de forma mais eficaz. ■

Projeto

Óxido de grafeno e sistema nervoso central: Avaliação dos efeitos na barreira hematoencefálica e perfil nanotoxicológico (nº 12/24782-5); Modalidade Bolsa de Doutorado; Pesquisadora responsável Maria Alice da Cruz Höfling (**Unicamp**); Bolsista Monique Culturato Padilha Mendonça; Investimento R\$ 135.835,83 e R\$ 31.276,24 (Bepe).

Artigos científicos

MENDONÇA, M. C. P. *et al.* PEGylation of reduced graphene oxide induces toxicity in cells of the blood-brain barrier: An *in Vitro* and *in Vivo* Study. *Molecular Pharmaceutics*. v. 13 (11). 18 out. 2016.
MENDONÇA, M. C. P. *et al.* Reduced graphene oxide: Nanotoxicological profile in rats. *Journal of Nanobiotechnology*. v. 14 (53). 24 jun. 2016.
MENDONÇA, M. C. P. *et al.* Reduced graphene oxide induces transient blood-brain barrier opening: An *in vivo* study. *Journal of Nanobiotechnology*. v. 13 (78). 30 out. 2015.
DE PAULA LE SUEUR, L. *et al.* Breakdown of the blood-brain barrier and neuropathological changes induced by *Phoneutria nigriventer* spider venom. *Acta Neuropathologica*. v. 105 (2), p. 125-34. fev. 2003.