

Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer

Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment

Débora Braga Vieira¹, Lionel Fernel Gamarra¹

RESUMO

A utilização de nanocarreadores como sistemas de entrega de drogas para agentes terapêuticos ou de imagem pode aumentar as propriedades farmacológicas dos compostos normalmente utilizados no tratamento e diagnóstico de câncer. Avanços em engenharia de superfície de nanopartículas para a acomodação de ligantes alvo têm feito dos nanocarreadores candidatos atrativos para um futuro trabalho envolvendo entrega de droga direcionada. Embora não direcionados, muitos nanocarreadores terapêuticos foram aprovados para uso clínico no tratamento e/ou diagnóstico de vários tipos de câncer. Além disso, há várias outras formulações que se encontram agora em estágio de testes clínicos. Este artigo de revisão examinou algumas formulações aprovadas e discutiu as vantagens da utilização de nanocarreadores na terapia de câncer.

Descritores: Nanomedicina; Lipossomos; Nanopartículas; Neoplasias/quimioterapia; Sistemas de liberação de medicamentos

ABSTRACT

The use of nanocarriers as drug delivery systems for therapeutic or imaging agents can improve the pharmacological properties of commonly used compounds in cancer diagnosis and treatment. Advances in the surface engineering of nanoparticles to accommodate targeting ligands turned nanocarriers attractive candidates for future work involving targeted drug delivery. Although not targeted, several nanocarriers have been approved for clinical use and they are currently used to treat and/or diagnosis various types of cancers. Furthermore, there are several formulations, which are now in various stages of clinical trials. This review examined some approved formulations and discussed the advantages of using nanocarriers in cancer therapy.

Keywords: Nanomedicine; Liposomes; Nanoparticles; Neoplasms/drug therapy; Drug delivery systems

INTRODUÇÃO

Apesar de as drogas quimioterápicas serem tóxicas contra células cancerosas, apresentam baixa especificidade e elevada toxicidade, sendo tóxicas para células saudáveis. Isso acontece porque os fármacos, em geral, são moléculas pequenas o suficiente para atravessarem o endotélio em quase todas as regiões do organismo após administrados sistematicamente, chegando tanto às regiões alvo quanto a outras regiões que não estão relacionadas à doença, originando muito dos efeitos adversos dos medicamentos. Uma possível estratégia, que visa melhorar a eficácia terapêutica dos quimioterápicos e diminuir seus efeitos adversos, consiste na utilização de sistemas coloidais nanoparticulados. Uma vez que estes fármacos encontram-se encapsulados dentro de nanopartículas de 50 a 800nm, eles não são capazes de atravessar a parede dos vasos de regiões sadias do organismo (o espaço entre essas células é de apenas 15 a 30nm), ao contrário do que acontece em regiões inflamadas ou mesmo aquelas onde estão os tumores, nas quais células endoteliais estão menos unidas entre si que aquelas de regiões sadias, resultando num acúmulo de nanopartículas no tecido tumoral vizinho ao vaso sanguíneo⁽¹⁻³⁾ (Figura 1A). Esta estratégia de vetorização é conhecida como efeito *Enhanced Permeability and Retention* (EPR).⁽⁴⁾

Além disso, a superfície das nanopartículas pode ser facilmente alterada, de modo a direcionar o nanocarreador especificamente para células cancerosas, com mecanismo de ação baseado nas moléculas expressas na

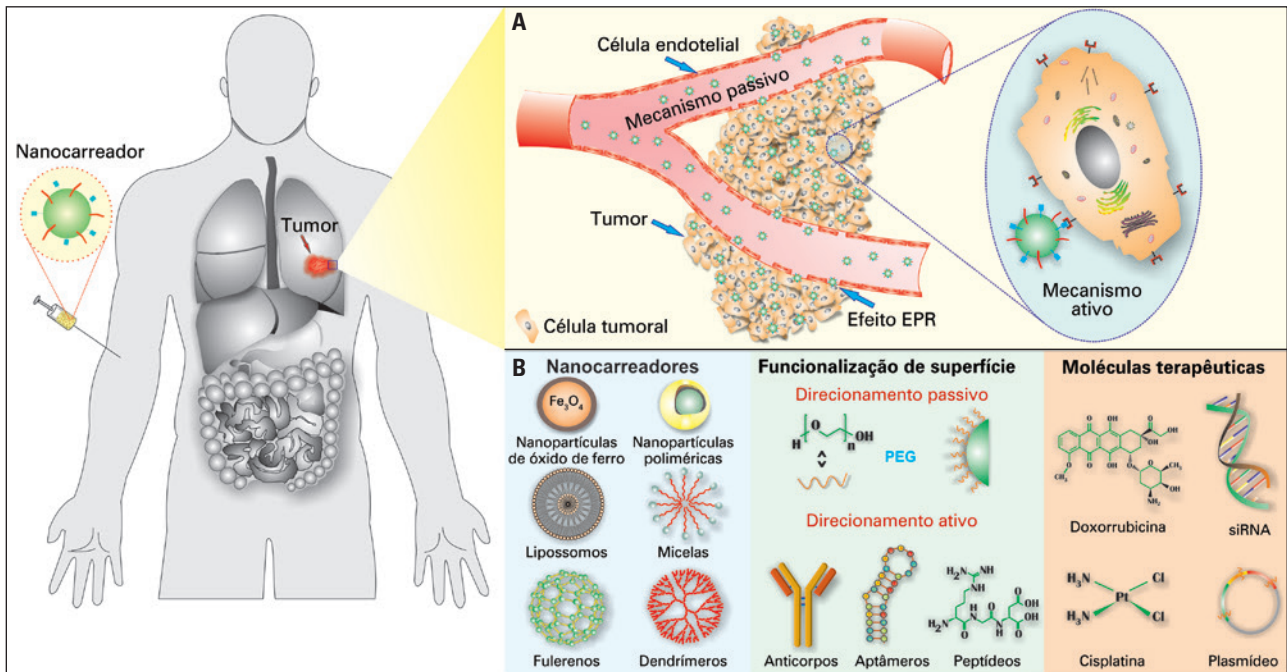
¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Lionel Fernel Gamarra – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05652-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-0243 – E-mail: lionelgamarra7@gmail.com

Data de submissão: 19/8/2015 – Data de aceite: 23/11/2015

DOI: 10.1590/S1679-45082016RB3475





EPR: *enhanced permeability and retention*; PEG: polietileno glicol.

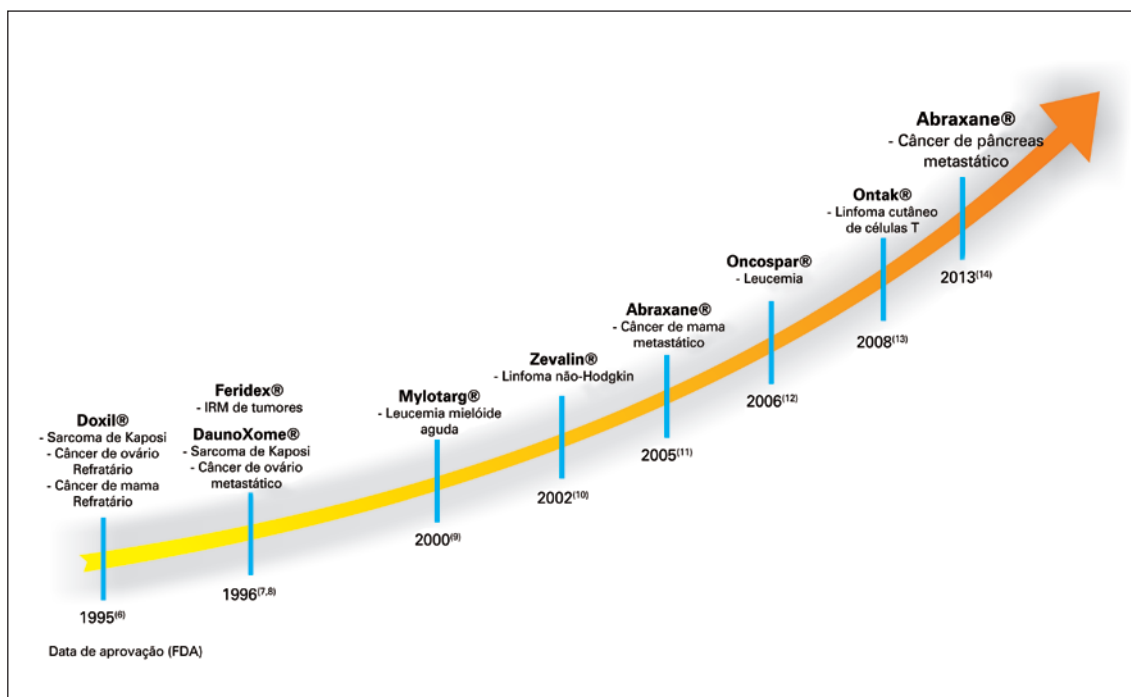
Figura 1. Nanocarreadores no tratamento de câncer. (A) Nanocarreadores podem acumular no tumor por um mecanismo passivo, conhecido como efeito *Enhanced Permeability and Retention*, devido à permeabilidade vascular aumentada na região tumoral. Adicionalmente, o mecanismo ativo também aumenta a captação de nanopartículas pelas células tumorais. Esse mecanismo consiste na modificação da superfície dos nanocarreadores com moléculas que podem ser reconhecidas especificamente por receptores proteicos presentes na superfície da membrana celular. (B) Exemplos de nanocarreadores, ligantes de superfícies e agentes terapêuticos utilizados para diagnóstico ou terapia de câncer

superfície celular do tumor, resultando num direcionamento ativo dessas partículas (Figura 1A). Moléculas como anticorpos, peptídeos e aptâmeros de RNA, dentre outras (Figura 1B) são as bastantes utilizadas para esse fim.⁽⁵⁾ Ainda, a utilização dessas nanoestruturas apresenta outras inúmeras vantagens em relação à administração da droga livre, e algumas destas vantagens são: (i) proteção do fármaco contra a degradação no organismo; (ii) melhor absorção da droga no tecido tumoral; e (iii) alteração da farmacocinética de drogas, dentre outras.

Hoje existem várias nanopartículas aprovadas pelo US *Food and Drug Administration* (FDA)⁽⁶⁻¹⁴⁾ (Figura 2), que se acumulam em tumores sólidos por conta do efeito EPR.^(2,3) Dentre essas, destaca-se a formulação lipossomal de doxorrubicina, a Doxil[®], que foi um dos primeiros medicamentos baseados em nanotecnologia aprovados pelo FDA.⁽⁶⁾ Outro exemplo de produto no mercado é o Abraxane[®], no qual o quimioterápico paclitaxel encontra-se eficientemente associado à nanopartícula de albumina. Esta formulação foi aprovada pelo FDA, em 2005, para o tratamento de câncer de mama e para câncer de pâncreas, em 2013.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Outros exemplos desses medicamentos nanoestruturados para tratamento ou diagnóstico de câncer estão mostrados na linha do tempo da figura 2.

Existem muitos estudos epidemiológicos e testes pré-clínicos presentes na literatura, que revelam um grande potencial de novos fármacos, sejam sintéticos ou de fontes naturais, no combate ao câncer (Tabela 1). Essas novas macromoléculas incluem peptídeos, proteínas, oligonucleotídeos, plasmídeos e, mais recentemente, inibidores de expressão específica de genes por silenciamento de RNA de interferência^(3,15-17) (Figura 1B). Porém, apesar do grande avanço na ciência e na tecnologia envolvida na obtenção de novos fármacos, têm-se observado, no cenário mundial de medicamentos, que companhias farmacêuticas pioneiras têm deixado de comercializar novos fármacos sintéticos para produzirem produtos genéricos, conforme suas patentes expiram, já que o desenvolvimento de novos fármacos está relacionado aos altos custos, principalmente em rotas sintéticas.⁽³⁾ Este cenário cria a necessidade de apresentar agentes quimioterápicos clássicos sob novas formas, que podem ser um novo sistemas de entrega ou o desenvolvimento de uma nova utilização para as drogas clássicas existentes, como é o caso da cloroquina e seus análogos, que são utilizadas para tratamento de malária e, agora, estão sendo testadas no tratamento de diversos tipos de câncer.⁽¹⁸⁾

O objetivo desta revisão foi discutir alguns avanços científicos relacionados ao uso de nanopartículas no



FDA: Food and Drug Administration.

Figura 2. Linha do tempo com alguns exemplos de nanopartículas de acordo com a data de aprovação clínica pelo Food and Drug Administration.⁽⁶⁻¹⁴⁾ Doxil® é uma formulação lipossomal de doxorubicina; Feridex® consiste em nanopartículas superparamagnéticas de ferro associadas à dextrana; DaunoXome® é uma formulação lipossomal de daunorubicina; Mylotarg® se trata de moléculas de gentuzumabe ozogamicina ligada a um anticorpo monoclonal; Zevalin® consiste em um anticorpo monoclonal IgG1 de camundongo com o quelante tiuxetan associado ao isótopo radioativo ítrio-90; Abraxane® apresenta paclitaxel ligado à albumina; Oncospar® é a versão modificada da enzima L-asparaginase; e Ontak® consiste em proteína fusionada chamada *denileukin difitox*

Tabela 1. Algumas nanopartículas terapêuticas que se encontram em ensaio clínico

Fase	Nanodroga	Tipo de câncer	Pacientes (n)	Início	Fim	País	Número de identificação do estudo
IV	Doxorrubicina lipossomal peguilada (Doxil®)	Ovário	58	Novembro de 2004	Janeiro 2008	Rússia	NCT00727961
I/II	Gemzar® misturado com injeção de Glycyrrhizin	Pâncreas	60 (estimado)	Maior de 2015	Em andamento	Estados Unidos	NCT02449135
II	Ciclodextrina contendo camptotecina	Pulmão (recorrente)	156 (estimado)	Fevereiro de 2013	Em andamento	Estados Unidos	NCT01803269
-	Ciclodextrina contendo camptotecina	Estômago, gastroesofágico ou esofágico (metastático)	10	Junho de 2012	Junho 2015	Estados Unidos	NCT01612546
IV	Micelas poliméricas contendo paclitaxel	Mama (recorrente)	90 (estimado)	Maior de 2009	Em andamento	Coreia do Sul	NCT00912639
II	Nanopartículas de óxido de magnésio	Mama	288	Setembro de 2011	Agosto 2013	Estados Unidos	NCT01439945
II	PEG-Irinotecan (NKTR 102)	Pulmão	38 (estimado)	Agosto de 2013	Em andamento	Estados Unidos	NCT01876446
I/II	Nanopartículas lipídicas contendo siRNA	Fígado	72 (estimado)	Dezembro de 2014	Em andamento	Estados Unidos	NCT02314052
II	Vacina de copolímeros em bloco contendo peptídeo	Melanoma	48	Março de 1998	Novembro 2002	Estados Unidos	NCT00003274

PEG: polietileno glicol.

diagnóstico e/ou tratamento de câncer. Para isso, bases eletrônicas, como PubMed e *Web of Science*, foram consultadas, usando as palavras-chave “nano” AND “cancer”, ou combinada com a palavra “FDA approved”

no texto inteiro. A busca se limitou a artigos escritos em inglês. No caso dos artigos de revisão citados aqui, a escolha foi baseada no número de citações e/ou ano de publicação.

Nanomedicina em câncer: o estado da arte

Um dos objetivos básicos da Nanomedicina é entregar o fármaco de forma específica e eficiente ao local da doença. Em geral, isso pode ser conseguido por diferentes vias de administração, como oral, nasal, transdérmica, endovenosa, entre outras. Em muitos casos, entretanto, a eficácia da droga pode ser melhorada, e os efeitos colaterais, reduzidos, encapsulando-o ou associando-o a algum tipo de nanopartículas. As principais nanopartículas descritas na literatura são de óxido de ferro, ouro, poliméricas, lipossomos, micelas, fulerenos, nanotubos de carbono, grafeno, dendrímeros, *quantum dots*, nanodiamantes, dentre outras. Alguns exemplos destes nanocarreadores estão ilustrados na figura 1B.^(2,3,19,20) A seguir, são descritas as principais nanopartículas estudadas para o carregamento e a liberação controlada de droga, bem como um breve relato de seu estágio atual de desenvolvimento clínico.

As nanopartículas poliméricas são as partículas mais estudadas para o carregamento de diversos tipos de moléculas terapêuticas, devido à sua excelente biocompatibilidade e biodegradabilidade, além de serem não tóxicas e não imunogênicas. Trata-se de uma classe diversa de nanocarreadores, porque, dependendo do polímero que as constitui e da carga em sua superfície, elas terão propriedades diferentes. Diversos polímeros sintéticos, incluindo poli (ácido lático), poli (ácido lático-co-glicólico) ou polietilenoimina, ou naturais, como quitosana, colágeno, gelatina ou albumina, são utilizados para a produção de nanopartículas poliméricas.^(21,22) Um dos primeiros relatos da utilização de nanopartículas poliméricas para o tratamento de câncer foi em 1979 quando Couvreur et al. desenvolveram um método simples para a produção de nanopartículas de poli (alquil-cianoacrilato).⁽²³⁾ Desde então, nanopartículas desse polímero são intensivamente estudadas para o carregamento e a liberação de diversas drogas anticancerígenas.⁽²⁴⁾ Esse trabalho contribuiu definitivamente para o desenvolvimento de nanopartículas de doxorubicina, atualmente em fase de estudo clínico III.⁽²⁵⁾ Além disso, nanopartículas de albumina (Abraxane[®]) já são aprovadas pelo FDA para veiculação de quimioterápicos para o tratamento de diversos tipos de cânceres.^(11,14)

Os carreadores anfifílicos também possuem propriedades biológicas atrativas, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e isolamento de drogas do meio circundante, e a capacidade de carrear tanto drogas hidrofílicas quanto hidrofóbicas. Lipossomos, vesículas poliméricas e micelas pertencem à classe de carreadores anfifílicos (Figura 1B). A formação de lipossomos resulta da autoassociação de moléculas lipídicas em solução aquosa, e nada mais são do que bicamadas fe-

chadas que delimitam um compartimento aquoso interno. Os lipossomos foram os primeiros nanocarreadores aprovados pelas agências reguladoras para carrear uma série de quimioterápicos.^(26,27) Como já descrito aqui, a primeira formulação lipossomal a ser introduzida no mercado foi a Doxil[®], em 1995,⁽⁶⁾ para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS. Outras formulações lipossomais para tratamento do câncer estão também no mercado, como o DaunoXome[®].⁽⁷⁾

As vesículas poliméricas, também conhecidas como polymersomos, possuem uma arquitetura semelhante à dos lipossomos, pois são constituídas de polímeros anfifílicos sintéticos, estrutura similar à dos lipídeos.⁽²⁸⁾ No entanto, não foi encontrado nenhum artigo na literatura que descrevesse estudos clínicos para este tipo de estrutura. Já as micelas são agregados moleculares que possuem ambas as regiões estruturais hidrofílica e hidrofóbica, que, dinamicamente e espontaneamente, associam-se em solução aquosa a partir de certa concentração crítica. As micelas têm sido utilizadas com sucesso como transportadores de drogas hidrofóbicas.⁽²⁹⁾ Por exemplo, Genexol-PM foi aprovada pelo FDA para tratamento de câncer de mama.⁽³⁰⁾

Ainda existe uma série de tecnologias envolvidas no desenvolvimento de um nanocarreador, tanto em sua química, como sua física e sua biologia. Por exemplo, vetores que superam barreiras biológicas, alvos para câncer, liberação para o cérebro, combinação do potencial de alvos com anticorpos com tecnologia e nanopartículas. No entanto, apesar de diversos esforços direcionados na área de nanocarreadores, a escolha do nanocarreador mais adequado não é óbvia, pois vários fatores podem simultaneamente afetar a biodistribuição e o alvo dos nanocarreadores. Semelhantemente às estratégias de combinação de quimioterápicos, que podem ser personalizadas para otimizar o tratamento contra o câncer, os oncologistas, em um futuro próximo, devem contar com combinações específicas de nanocarreadores e moléculas alvo, que, certamente contribuiriam na melhora dos resultados terapêuticos e nos custos reduzidos, representando uma modalidade importante na terapêutica e de diagnóstico de câncer.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Khawar IA, Kim JH, Kuh HJ. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. *J Control Release*. 2015;201:78-89. Review.
2. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007;2(12):751-60. Review.
3. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*. 2004;303(5665):1818-22.
4. Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer- chemotherapy: mechanism of tumorotropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res*. 1986;46(12 Pt 1):6387-92.
5. Pérez-Herrero E, Fernández-Medarde A. Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;93:52-79. Review.
6. Northfelt DW, Martin FJ, Working P, Volberding PA, Russell J, Newman M, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-found polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(1):55-63.
7. Presant CA, Scolaro M, Kennedy P, Blayney DW, Flanagan B, Lisak J, et al. Liposomal daunorubicin treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *Lancet*. 1993;341(8855):1242-3.
8. Reimer P, Tombach B. Hepatic MRI with SPIO: detection and characterization of focal liver lesions. *Eur Radiol*. 1998;8(7):1198-204. Review.
9. Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1490-6. Erratum in: *Clin Cancer Res*. 2002;8(1):300.
10. Theuer CP, Leigh BR, Multani PS, Allen RS, Liang BC. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma: clinical development of the Zevalin regimen. *Biotechnol Annu Rev*. 2004;10:265-95. Review.
11. Gradishar WJ. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(8):1041-53. Review.
12. Dinndorf PA, Gootenberg J, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: pegaspargase (oncaspar) for the first-line treatment of children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Oncologist*. 2007;12(8):991-8.
13. Lansigan F, Stearns DM, Foss F. Role of denileukin diftitox in the treatment of persistent or recurrent cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer Manag Res*. 2010;2:53-9.
14. Saif MW. U.S. Food and Drug Administration approves paclitaxel protein-bound particles (Abraxane®) in combination with gemcitabine as first-line treatment of patients with metastatic pancreatic cancer. *JOP*. 2013;14(6):686-8.
15. Whitehead KA, Langer R, Anderson DG. Knocking down barriers: advances in siRNA delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(2):129-38. Review. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(6):516.
16. Zhan C, Li C, Wei X, Lu W, Lu W. Toxins and derivatives in molecular pharmaceuticals: drug delivery and targeted therapy. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;90:101-18. Review.
17. Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Strategy for selecting nanotechnology carriers to overcome immunological and hematological toxicities challenging clinical translation of nucleic acid-based therapeutics. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(7):1163-75.
18. Solomon VR, Lee H. Chloroquine and its analogs: a new promise of an old drug for effective and safe cancer therapies. *Eur J Pharmacol*. 2009;625(1-3):220-33. Review.
19. Coelho SC, Pereira MC, Juzeniene A, Juzenas P, Coelho MA. Supramolecular nanoscale assemblies for cancer diagnosis and therapy. *J Control Release*. 2015;213:152-167. Review.
20. Gharpure KM, Wu SY, Li C, Lopez-Berestein G, Sood AK. Nanotechnology: future of oncotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(14):3121-30. Review.
21. Duncan R. Polymer conjugates as anticancer nanomedicines. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(9):688-701. Review.
22. Kaur S, Prasad C, Balakrishnan B, Banerjee R. Trigger responsive polymeric nanocarriers for cancer therapy. *Biomater Sci*. 2015;3(7):955-87.
23. Couvreur P, Kante B, Lenaerts V, Scailteur V, Roland M, Speiser P. Tissue distribution of anti-tumor drugs associated with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles. *J Pharm Sci*. 1980;69(2):199-202.
24. Couvreur P, Kante B, Grislain L, Roland M, Speiser P. Toxicity of polyalkylcyanoacrylate nanoparticles II: Doxorubicin-loaded nanoparticles. *J Pharm Sci*. 1982;71(7):790-2.
25. Le Droumaguet B, Nicolas J, Brambilla D, Mura S, Maksimenko A, De Kimpe L, et al. Versatile and efficient targeting using a single nanoparticulate platform: application to cancer and Alzheimer's disease. *ACS Nano*. 2012;6(7):5866-79.
26. Gabizon AA. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. *Clin Cancer Res*. 2001;7(2):223-5.
27. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol*. 2000;11(8):1029-33.
28. Tanner P, Baumann P, Enea R, Onaca O, Palivan C, Meier W. Polymeric vesicles: from drug carriers to nanoreactors and artificial organelles. *Acc Chem Res*. 2011;44(10):1039-49. Review.
29. Jhaveri AM, Torchilin VP. Multifunctional polymeric micelles for delivery of drugs and siRNA. *Front Pharmacol*. 2014;5(77):1-26.
30. Oerlemans C, Bult W, Bos M, Storm G, Nijssen JF, Hennink WE. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. *Pharm Res*. 2010;27(12):2569-89. Review.