



Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)

Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (LNL S)

Projeto de Iniciação Científica

Título: Cubossomos e o tratamento de câncer: Estudo do efeito estrutural da encapsulação de fármacos.

Orientador: Leandro Ramos Souza Barbosa (leandro.barbosa@lnls.br)

Introdução e Estado da Arte: O câncer é uma das doenças mais letais da atualidade, contabilizando cerca de 10 milhões de mortes no mundo em 2020 segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA). A quimioterapia é um dos principais métodos de tratamento dessa enfermidade, porém, mostra-se extremamente citotóxica. Nesse contexto, o uso de nanopartículas (NPs) com incorporação de fármacos é uma alternativa potencial para propósitos terapêuticos uma vez que aumenta a eficácia contra o câncer e diminui os efeitos adversos. Particularmente, os cubossomos (NPs lipídicas de fase cúbica bicontínua) e os lipossomos apresentam-se como uma plataforma promissora para tratamento dessa enfermidade, especialmente por sua (i) biocompatibilidade e (ii) capacidade de encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos e por (iii) fornecer uma liberação controlada dos medicamentos. Atualmente, novos mecanismos e protocolos terapêuticos vêm sendo utilizados para o tratamento do câncer, como é o caso da imunoterapia, fototerapia, hormonioterapia ou intervenções cirúrgicas, porém, a quimioterapia ainda persiste como o método de escolha na maioria dos quadros. A utilização dos sistemas *drug delivery* dentro da nanotecnologia vêm crescendo em relação a utilização de quimioterápicos, a fim de reduzir as problemáticas que esta terapêutica acarreta. Embora essas vantagens sejam fundamentais para procedimentos terapêuticos de alto desempenho, ainda faltam na literatura investigações mais aprofundadas em relação às variações estruturais dos cubossomos ao longo do processo de encapsulação de fármacos. Nesse sentido, este projeto busca avanços na caracterização dos cubossomos em ausência e presença de diferentes fármacos.

O objetivo geral deste projeto de pesquisa é estudar a encapsulação de fármacos antineoplásicos em sistemas *drug delivery*, investigando as alterações estruturais sofridas pelos cubossomos. Os ativos escolhidos para o desenvolvimento deste projeto são: a doxorrubicina, a cisplatina, a vemurafenibe e a curcumina. Estes fármacos já são conhecidos por apresentarem atividades antineoplásicas em algumas linhagens celulares. As metodologias empregadas para o teste de eficácia e citotoxicidade das associações de ativos serão: espalhamento dinâmico de luz (DLS), potencial zeta, criomicroscopia eletrônica de transmissão e o espalhamento de raios X a baixos ângulos.

Objetivo Geral: O objetivo geral da proposta é estudar a encapsulação de fármacos antineoplásicos em sistemas *drug delivery* com foco nas alterações estruturais sofridas pelos cubossomos.

Metodologias:

DLS: O espalhamento de luz dinâmico (DLS) é uma técnica muito utilizada e baseada no espalhamento de luz visível através da interação de um feixe de luz monocromático (LASER) com uma amostra, e é amplamente utilizada para análise das dimensões de partículas em suspensão, quando essas possuem diâmetros de até alguns micromêtros.

SAXS: A análise das curvas de SAXS dos cubossomos em ausência e presença dos fármacos se dará através das alterações na estrutura cristalográfica das nanopartículas. É bem conhecido que a estrutura cristalográfica que toma uma dada molécula anfifílica depende de diversos fatores, dentre os quais a razão entre os volumes da região polar e apolar determina a estrutura do autoagregado. Esta grandeza é chamada de fator de empacotamento e tem alguns valores associados a diferentes estruturas. Nosso intuito é investigar se a presença dos fármacos poderia, de alguma maneira, alterar a estrutura interna dos cubossomos. Vale salientar que nosso grupo de pesquisa tem extensa produção científica na utilização desta técnica, nos mais diferentes sistemas de interesse biológico (MALHEIROS, 2018b).

Crio – TEM - A técnica de Criomicroscopia eletrônica de transmissão (Crio-TEM) permite a obtenção de imagens de alta resolução a partir de amostras biológicas preservadas em gelo amorfo. Nela é possível obter detalhes da morfologia interna do sistema bem como sua estrutura tridimensional. A grande vantagem da Crio-TEM é a não fixação química da amostra, podendo ser estudada dentro do ambiente fisiológico nativo. Além disso, sem a necessidade da cristalização, que trava a amostra em uma determinada posição, as estruturas podem ser congeladas em diversas conformações para permitir que os mecanismos biológicos sejam deduzidos.

Referências

Nosso grupo de pesquisa vem já há alguns anos trabalhando com nanopartículas lipídicas, visando a entrega controlada de fármacos (os sistemas drug delivery). Abaixo, segue uma lista com algumas de nossas recentes publicações acerca deste tema:

- Lotierzo, M. C. G.; Casadei, B. R.; de Castro, R. D.; Malheiros, B.; Barbosa, L. R. S. Cubic-to-Inverted Micellar and the Cubic-to-Hexagonal-to-Micellar Transitions on Phytantriol-Based Cubosomes Induced by Solvents. *Drug Deliv. Transl. Res.* 2020, 10, 1571–1583.
- Malheiros, B.; de Castro, R. D.; Lotierzo, M. C.; Casadei, B. R.; Mariani, P.; Barbosa, L. R. S. Influence of Hexadecylphosphocholine (Miltefosine) in Phytantriol-Based Cubosomes: A Structural Investigation. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* 2022, 632, 127720.
- Malheiros, B.; Dias de Castro, R.; Lotierzo, M. C. G.; Casadei, B. R.; Barbosa, L. R. S. Design and Manufacturing of Monodisperse and Malleable Phytantriol-Based Cubosomes for Drug Delivery Applications. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2021, 61, 1–8.