

LIPOSSOMAS COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

Renaly Ivyna de Araújo Rêgo¹; Sonaly Lima Albino²; Marcela Monteiro Pimentel³; Geilza Carla de Lima Silva⁴

¹*Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).*

E-mail: renaly.ivyna@hotmail.com

²*Farmacêutica, Mestranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB).*

E-mail: sonaly.albino@hotmail.com

³*Fisioterapeuta, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: pimentellmarcela@gmail.com*

⁴*Bióloga, Mestre em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza_55@yahoo.com.br*

Resumo: Em 2011 no Brasil, o câncer foi responsável por 16,4% dos óbitos, sendo a segunda causa de mortalidade e perdendo apenas para as doenças cardiovasculares. Uma possível estratégia que visa melhorar a eficácia terapêutica dos quimioterápicos e diminuir seus efeitos adversos consiste na utilização de sistemas coloidais nanoparticulados, e dentre os mais utilizados nessa prática estão os lipossomas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão de literatura sobre as vantagens do uso de lipossomas no tratamento de câncer. Foi realizada uma revisão sistemática selecionando artigos publicados no ano de 2018, nos idiomas de português, inglês e espanhol, em revistas e jornais relacionados ao tema de biotecnologia e nanotecnologia. A pesquisa foi feita através de plataformas on-line, utilizando o Science Direct, Web of Science, Periódicos Capes e Scielo como base de dados. As palavras chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram: “liposomes”, “cancer”, “nanotechnology”, “antitumor” e “anticancer”. Inicialmente, rastream-se 70 estudos nas bases de dados mencionadas e após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas 8 atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para a presente revisão. A literatura recente mostrou o amplo uso dos lipossomas no tratamento de câncer específicos e no tratamento do câncer em geral, observando as características distintas entre as células tumorais e as normais. Uma dessas características seria o fato dos tecidos cancerosos terem pH mais ácido quando comparado aos tecidos normais, podendo-se assim direcionar os lipossomas aos locais desejados a partir da modificação de pH, com o intuito de melhorar a especificidade do tratamento e diminuir os efeitos colaterais. Neste sentido, os lipossomas são considerados uma alternativa promissora para vencer as barreiras de heterogeneidade morfofisiológica impostas pelas células tumorais.

Palavras-chave: Atividade antitumoral, Nanocarregadores, Tecnologia farmacêutica.

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado ao conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado das células. Por conta dessa rápida divisão, essas células tendem a formar tumores e a adquirirem um fenótipo invasivo, originando metástases em órgãos adjacentes. Em 2011, no Brasil, o câncer foi responsável por 16,4% dos óbitos, sendo a segunda causa de mortalidade e perdendo apenas para as doenças cardiovasculares (MALTA et al., 2014). Segundo os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) do país e do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), foram estimados para o ano de 2014 aproximadamente 576 mil casos novos de câncer,

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

excluindo-se o que mostra a carga da doença no perfil de morbimortalidade do país (OLIVEIRA et al., 2015).

Ao contrário da percepção popular, a estrutura de um tumor não consiste somente de um aglomerado de células em constante proliferação. As células neoplásicas ocupam menos da metade do volume total do tumor, o qual apresenta o restante formado por vasos sanguíneos (1 a 10%) e uma matriz rica em colágeno. Sendo assim um dos fatores que explica a resistência dos tumores sólidos à quimioterapia e a dificuldade do fármaco em alcançar as células (OLIVEIRA; ALVES, 2002).

Neste sentido, busca-se cada vez mais novas formas de terapia para o combate a essa doença tão incidente no âmbito nacional e mundial. Sabe-se que as drogas quimioterápicas, disponíveis hoje no mercado para o tratamento de câncer são tóxicas tanto para as células cancerosas como para as células saudáveis. Tal fato ocorre devido aos fármacos em geral serem moléculas pequenas o suficiente para atravessar as barreiras do endotélio, e com isso são capazes de chegar a todas as regiões do corpo, atingindo tanto os alvos cancerígenos quanto as regiões não relacionadas à doença, outro fato é que os quimioterápicos de primeira geração tem como alvo a intensa proliferação celular e determinados tecidos no nosso organismo tem alta taxa de renovação celular, sendo entendido pelos fármacos como perigosos (OLIVEIRA et al., 2012).

Uma possível estratégia que visa melhorar a eficácia terapêutica dos quimioterápicos e diminuir seus efeitos adversos consiste na utilização de sistemas coloidais nanoparticulados. Estes fármacos encontram-se encapsulados dentro de nanopartículas de 50 a 800nm e não são capazes de atravessar a parede dos vasos de regiões sadias do organismo, pois o espaço entre essas células é de apenas 15 a 30nm, em contraste com o que acontece em regiões inflamadas ou as regiões de microambiente (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

Dentre os sistemas coloidais nanoparticulados mais utilizados nessa prática estão os lipossomas. Essas estruturas são capazes de reduzir a toxicidade no tratamento de câncer pois possibilita maior eficácia no transporte do quimioterápico para os tumores malignos, melhorando assim sua especificidade (MACHADO; GNOATTO; KLÜPPEL, 2017). Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre as vantagens do uso de lipossomas no tratamento de câncer em consonância com as peculiaridades das células tumorais.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática selecionando artigos publicados no ano de 2018, nos idiomas de português, inglês e espanhol, em revistas e jornais relacionados ao tema de biotecnologia e nanotecnologia, como *Journal of Molecular Liquids*, *Chemical Engineering Journal*, *Nanomedicine*, *Nanotechnology*, *Biology and Medicine* e *Biomaterials*. A pesquisa foi feita através de plataformas on-line, utilizando o Science Direct, Web of Science, Periódicos Capes e Scielo como base de dados. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa dos artigos foram: “*liposomes*”, “*cancer*”, “*nanotechnology*”, “*antitumor*” e “*anticancer*”.

Na análise dos artigos, levou-se em consideração os resultados das atividades antitumorais do estudo e as metodologias para obtenção dos sistemas lipossomais, excluindo aqueles que tangenciassem. Os dados foram extraídos de forma independente por cinco autores, sendo as divergências entre estes resolvidas por senso comum.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, rastrearam-se 70 estudos nas bases de dados mencionadas. Após todas as etapas de seleção citadas anteriormente, apenas 8 artigos atendiam aos critérios de inclusão estabelecidos para a presente revisão. Esses artigos estão citados na tabela 1, organizados em categorias descritivas (aplicação de lipossomas, tipo de câncer, país do artigo e referência).

Tabela 1- Resultados da pesquisa bibliográfica

Aplicação	Tipo de câncer	País	Referência
Redução do fornecimento de glicose das células tumorais	Todos os tipos de câncer.	China	ZHANG et al., 2018
Carregador do Afatinib para as células tumorais	Câncer de pulmão	Arábia Saudita	ALMURSHEDI et al., 2018
Lipossomas conjugados com fragmentos de anticorpos	Câncer de pâncreas	China	YANG et al., 2018

Lipossomas conjugados com fragmentos de anticorpos	Câncer de próstata	Israel	PATIL et al., 2018
Conjugação de polímeros com lipossomas para maior retenção no alvo	Câncer de boca	Israel	SHTENBERG et al., 2018
Conjugação entre o lipossoma e o sorafenib, para aumentar a solubilidade deste último	Câncer de tireoide	China	LIU et al., 2018
Lipossomas de glicerofosforilcolina conjugado com camptotecina	Todos os tipos de Câncer	China	PATIL et al., 2018
Lipossomas de fosfatidilserina e fosfatidilcolina-estearilamina	Todos os tipos de Câncer	Índia	DE et al., 2018

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

3.1 Estruturas e propriedades físico-químicas dos lipossomas

Lipossomas são vesículas fosfolipídicas compostas de uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas envolvendo espaços aquosos (BATISTA; CARVALHO; MAGALHÃES, 2007). Essas estruturas foram descritas pela primeira vez por Bangham e colaboradores em 1965 e foram usados para encapsular amiloglucosidase e ¹³¹I-albumina. (BANGHAM; STANDISH; WAFKINS, 1965). Desde então, os lipossomas têm sido utilizados como um sistema de entrega de medicamentos, bem como extensivamente investigado por cinco décadas. Como resultado, os lipossomas tornaram-se um dos transportadores de fármaco mais bem sucedidos na detecção e tratamento de uma variedade de doenças (MU et al., 2017).

Atualmente, os lipossomas têm sido estudados como nanocarreadores beneficiados de uma estrutura especial, que consiste em compartimentos que permitem a inclusão de substâncias tanto lipofílicas em suas camadas

lipídicas, como hidrofílicas em seus espaços aquosos. A estrutura bioquímica do lipossoma é muito semelhante a da membrana celular humana, o que faz com que o lipossoma tenha boa biocompatibilidade e baixa irritação no corpo humano (MACHADO; GNOATTO; KLÜPPEL, 2017). Além disso, o encapsulamento de fármacos de baixa solubilidade na bicamada do lipossoma não só aumenta a sua solubilidade num meio aquoso, mas também oferece proteção contra a degradação, conduzindo a uma melhora óbvia do perfil de distribuição farmacocinética do fármaco e eficácia terapêutica. Considerando que mais de 40% de todas as novas entidades químicas na descoberta têm baixa solubilidade e subsequentes problemas de biodisponibilidade, o lipossoma está atraindo um interesse crescente nas aplicações de entrega de medicamentos. Tais aplicações, conhecidas como sistemas de entrega de medicamentos, são uma abordagem importante para alcançar um direcionamento preciso e liberação sustentada de fármacos (LIU et al., 2018).

Além dos benefícios supracitados, os lipossomas apresentam várias características distintas em comparação com outros sistemas de liberação de fármacos, incluindo biocompatibilidade, imunogenicidade, capacidade de automontagem, capacidade de carregar agentes hidrofílicos e hidrofóbicos, melhora da solubilidade, capacidade de transportar grandes cargas de drogas e proteger os agentes encapsulados, capacidade de reduzir a toxicidade do agente encapsulado e a exposição de tecidos sensíveis a fármacos tóxicos, juntamente com a capacidade de direcionamento específico do local e melhorar a penetração nos tecidos (VAHED et al., 2017).

3.2 Uso de lipossomas no tratamento de câncer

Com base no efeito de Warburg, as células cancerígenas em proliferação consomem muito mais glicose do que os tecidos normais para produzir energia. Neste sentido, o estudo realizado por Zhang e colaboradores (2018) surge como uma inovação importante neste aspecto onde lipossomas básicos modificados com polietilenoglicol servem como carreadores da enzima que degrada a glicose (glicose oxidase) para dentro do tumor e impedem assim o fornecimento de energia e oxigênio (condição de hipóxia), resultando na morte da célula cancerosa.

Uma outra característica peculiar dos tecidos tumorais é a presença de uma condição mais ácida (pH 5,0 - 6,5) quando comparados com tecidos normais (pH 7,4 - 7,5). Usando essa informação, Almurshedi et al. (2018)

desenvolveram lipossomas sensíveis ao pH, que são capazes de entregar os fármacos diretamente nas células tumorais que apresentam pH mais ácido que o normal, usando essa estratégia para o direcionamento do antitumoral Afatinib. Este tratamento é utilizado no tratamento de câncer de pulmão visando diminuir seus efeitos colaterais.

No estudo de Yang et al. (2018) foi feito uma conjugação entre o fragmento de anticorpo (FA), gemcitabina, paclitaxel (taxol) e um lipossoma para aumentar a eficácia terapêutica no tratamento do câncer pancreático. Na pesquisa, esse sistema mostrou maior eficácia terapêutica em comparação com os medicamentos não direcionados (sem o fragmento de anticorpo). Isso demonstra que a tecnologia com lipossomas conjugados com anticorpos aumenta duas vezes mais o número de partículas, e por sua vez, aumenta a concentração intracelular de fármacos anticâncer e melhora a eficácia terapêutica em células de câncer pancreático.

O antígeno de membrana específico da próstata (PSMA) é uma glicoproteína ligada à membrana de 100 kDa com atividade carboxipeptidase, altamente específica para as células da próstata. Com isso, foi criado um lipossoma conjugado com um anticorpo capaz de se ligar especificamente a essa glicoproteína presente nas células da próstata, o que propiciou maior especificidade para os medicamentos convencionalmente utilizados nesse tipo de câncer - (mitomicina C e doxorubicina) (PATIL et al., 2018)

Os cânceres orais são extremamente comuns entre adultos, com incidência crescente devido a infecção pelo papilomavírus humano (HPV), enquanto as modalidades de tratamento são limitadas. Com isso, o estudo de Shtenberg et al. (2018) teve o intuito de desenvolver um novo sistema de entrega mucoadesiva oral baseada na combinação de alginato e lipossomas. O polímero proporciona propriedades de adesão e induz a libertação local dos transportadores carregados de fármaco, enquanto os lipossomas protegem o fármaco da degradação e melhoram a sua absorção nas células. Essas descobertas levaram ao desenvolvimento de uma pasta híbrida reticulada. Os resultados mostraram que ocorreram 80% de retenção de polímeros na pasta reticulada e 50% de retenção nas pastas não reticuladas, verificando sua mucoadesão superior.

A proposta de um lipossoma carregado com sorafenib (SFN), medicamento usado no tratatamento de câncer de tireoide, exibiu uma taxa de liberação do fármaco aumentada em comparação com o SFN bruto. Além disso, o resveratrol, como antioxidante, foi adicionado à formulação da droga. A adição de resveratrol na formulação não só aumentou a capacidade de oxidação e estabilidade do lipossoma, como também

produziu efeitos anticancerígenos sinérgicos nos ensaios de citotoxicidade realizados (LIU et al., 2018)

A formação lipossomas de glicerofosforilcolina sem qualquer excipiente é feita através do método de hidratação por película fina. Nessa formulação incorporou-se a camptotecina (inibidor da topoisomerase I) com o intuito de melhorar a especificidade no tratamento de câncer. Os resultados da avaliação antitumoral *in vivo* preliminar revelaram que os lipossomas inibiram o crescimento do tumor, mostrando que essa nanoformulação é bastante promissora (FANG et al., 2018).

A fosfatidilserina (FS), normalmente restrita à superfície intracelular, é exposta na superfície externa dos tumores na maioria das linhagens celulares tumorais. Os estudos de DE et al. (2018) relataram que um novo lipossoma direcionado à FS juntamente com fosfatidilcolina-estearilamina induziu apoptose e mostrou efeitos anticancerígenos potentes como um agente único (sem a necessidade de incorporação de fármacos antitumorais) contra a maioria das linhagens celulares tumorais, ou seja, o próprio lipossoma teve atividade antineoplásica significativa.

4. CONCLUSÃO

A literatura recente mostrou o amplo uso dos lipossomas tanto no tratamento de cânceres específicos, como no tratamento da doença no geral, usando como base as características diferenciais entre as células tumorais e as normais. Uma dessas características seria o fato dos tecidos cancerosos terem pH mais ácido quando comparado aos tecidos normais, podendo-se assim direcionar os lipossomas aos locais desejados a partir da modificação de pH, com o intuito de melhorar a especificidade do tratamento e diminuir os efeitos colaterais. Neste sentido, os lipossomas são considerados uma alternativa promissora para vencer as barreiras de heterogeneidade morfofisiológica impostas pelas células tumorais.

REFERÊNCIAS

ALMURSHEDI, A.S.; RADWAN, M.; OMAR, S.; ALAIYA, A.A.; BADRAN, M.M.; ELSAGHIRE, H.; SALEEM, I.Y.; HUTCHEON, G.A. A novel pH-sensitive liposome to trigger delivery of afatinib to cancer cells: Impact on lung cancer therapy. **Journal of Molecular Liquids**, v. 259, p. 154-166, 2018.

BATISTA, C.M.; CARVALHO, C.M.B.;
MAGALHÃES, N.S.S. Lipossomas e suas aplicações

terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007.

DE, A.; GHOSH, S.; SEN, T.; SHADAB, M.D.; BANERJEE, I.; BASU, S.; ALI, N. A Novel Therapeutic Strategy for Cancer Using Phosphatidylserine Targeting Stearylamine-Bearing Cationic Liposomes. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, v. 10, p. 9-27, 2018.

FANG, S.; HOU, Y.; LONGBIN, L.; LI, X. Dimeric camptothecin derived phospholipid assembled liposomes with high drug loading for cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 166, p. 235-244, 2018.

Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde, Secretaria Nacional de Saúde. Controle do câncer. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2018

LIU, Yaping et al. Continuous production of antioxidant liposome for synergistic cancer treatment using high-gravity rotating packed bed. **Chemical Engineering Journal**, v. 334, p. 1766-1774, 2018.

MACHADO, L.C.; GNOATTO, S.A.; KLÜPPEL, M.L.W. Lipossomas aplicados em farmacologia: uma revisão da literatura. **Estudos de Biologia**, v. 29, n. 67, 2017.

MU, L.M.; JU, R.J.; LIU, R.; BU, Y.Z.; ZHANG, J.Y.; LI, X.Q.; ZENG, F.; LU, W.L. Dual-functional drug liposomes in treatment of resistant cancers. **Advanced drug delivery reviews**, v. 115, p. 46-56, 2017.

OLIVEIRA, L.C.; TAVEIRA, E.J.F.; SOUZA, L.G.; MARRETO, R.N.; LIMA, E.M.; TAVEIRA, S.F. Aplicações das nanopartículas lipídicas no tratamento de tumores sólidos: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia (Online)**, v. 58, n. 4, p. 695-701, 2012.

OLIVEIRA, M.M.; MALTA, D.C.; GUAUCHE, H.; MOURA, L.; SILVA, G.A. Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 146-157, 2015.

OLIVEIRA, R.B.; ALVES, R.J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. **Química nova**, v. 25, n. 6/A, p. 976-984, 2002.

PATIL, Y.; SHMEEDA, H.; AMITAY, Y.; OHANA, P.; KUMAR, S.; GABIZON, A. Targeting of folate-conjugated liposomes with co-entrapped drugs to prostate cancer cells via prostate-specific membrane antigen (PSMA). **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 2018.

SHTENBERG, Y.; GOLDFEDER, M.; PRINZ, H.; SHAINSKY, J.; GHANTOUS, Y.; ABU, E.N.I.; SCHROEDER, A.; BIANCO-PELED, H. Mucoadhesive alginate pastes with embedded liposomes for local oral drug delivery. **International journal of biological macromolecules**, v. 111, p. 62-69. 2018.

VAHED, S.Z.; SALEHI, R.; DAVARAN, S.; SHARIFI, S. Liposome-based drug co-delivery

systems in cancer cells. **Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications**, v. 71, p. 1327-1341, 2017.

VIEIRA, D.B.; GAMARRA, L.F. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016.

YANG, W.; HU, Q.; XU, Y.; LIU, H.; ZHONG, L. Antibody fragment-conjugated gemcitabine and paclitaxel-based liposome for effective therapeutic efficacy in pancreatic cancer. **Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications**, v. 89, n. 1, p. 328- 335. 2018.

ZHANG, R. FENG, L.; DONG, Z.; WANG, L.; LIANG, C.; CHEN, J.; MA, Q.; ZHANG, R.; CHEN, Q.; WANG, Y.; LIU, Z. Glucose & oxygen exhausting liposomes for combined cancer starvation and hypoxia-activated therapy. **Biomaterials**, v. 162, p. 123-131, 2018.