

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais freqüente, sendo comum entre as mulheres e respondendo por 22% dos casos novos a cada ano (BAN & GODELLAS, 2014). A grande maioria dos tumores mamários identificados é estrogênio dependentes; ou seja, os estrogênios causam a indução de uma série de proteínas e enzimas que estão envolvidas na síntese de ácidos nucléicos e estimulam a produção de fatores de crescimento, exercendo um estímulo positivo sobre o crescimento celular, devido à existência de receptores para vários destes fatores de crescimento nas células do câncer de mama (HULKA & MOORMAM, 2008, SAMAVAT & KURZER, 2015).

O tamoxifeno (TXF) é um fármaco muito importante e usado no tratamento do câncer de mama em todo o mundo, sendo o único agente hormonal aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para prevenção do câncer de mama pré-menopausa, do carcinoma ductal *in situ* e no tratamento do câncer de mama pré-menopausa estrogênio-dependente removido cirurgicamente (EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP, 2011; SIEUWERTS *et al.*, 2014). Contudo, o TXF é um fármaco de Classificação Biofarmacêutica II: apresenta baixa solubilidade em água e alta permeabilidade celular. A baixa solubilidade compromete a dissolução e, conseqüentemente, a absorção e biodisponibilidade. Por isso, uma estratégia para sobrepor estas barreiras é a veiculação deste fármaco em sistemas de liberação, como por exemplo, em nanopartículas poliméricas. Desta forma, têm surgido nos últimos anos diversos sistemas de liberação de fármacos ou biomoléculas com a finalidade de modular a cinética de liberação, melhorar a absorção, aumentar a estabilidade do fármaco, ou vetorizá-lo para uma determinada população celular específica. Portanto, sistemas de liberação baseados em nanopartículas poliméricas possuem grande potencial para sobrepor os obstáculos para alcance de um diverso número de tipos celulares. Isso representa uma possibilidade extraordinária para o alcance de células alvo e para conduzir fármacos através de barreiras (AULTON, 2005).

No caso específico da terapia antitumoral, a incorporação de fármacos antitumorais em nanopartículas poliméricas pode promover: (i) o prolongamento do tempo de meia-vida no plasma; (ii) uma maior eficiência em alcançar o tumor especificamente e, conseqüentemente, reduzir a toxicidade; (iii) resgate da imunogenicidade e antigenicidade, com maior estabilidade contra degradação de enzimas hidrolíticas ou radicais livres; (iv) uma promoção da solubilidade e da eficácia; (v) ativação de macrófagos<sup>1</sup> de grande valor para terapia contra o câncer; (vi) uma melhora da endocitose<sup>2</sup> celular; (vii) uma redução do efluxo de fármacos (o sistema de efluxo mediado pela glicoproteína P nas células multirresistentes<sup>3</sup> não opera no caso de fármacos poliméricos); (viii) e favorecimento do acúmulo de fármaco no tecido tumoral, devido ao efeito de retenção e permeabilidade aumentada (MAEDA *et al.*, 2001)

No campo de preparo de nanopartículas poliméricas, a síntese de polímeros teve um grande avanço na última década com o desenvolvimento das técnicas de polimerização radicalar viva controlada (CLRP – “*Controlled/Living Radical Polymerization*”). Essas técnicas tornaram possível, por via radicalar e com monômeros comuns, a obtenção de (co)polímeros com baixa massa molar, com arquitetura molecular bem definida e com as mais diferentes morfologias (ZETTERLUND *et al.*; 2008). A variante da polimerização viva radicalar controlada considerada mais robusta é a técnica chamada RAFT (Transferência reversível por adição e fragmentação). A base da polimerização RAFT é a reação de polimerização radicalar na presença de agentes de transferência de cadeia (CTA ou agente RAFT) que fazem com que as cadeias poliméricas cresçam de maneira similar. Além disso, a polimerização RAFT é a técnica de polimerização radicalar controlada mais versátil que existe, devido à grande variedade de monômeros funcionais que podem ser polimerizados sem a necessidade de proteção de grupamentos químicos e devido à facilidade com que a estrutura funcional pode ser alterada, Além disso, a técnica permite

---

<sup>1</sup> Em citologia, chamam-se macrófagos as células de grandes dimensões do tecido conjuntivo, ricos em lisossomas, que fagocitam elementos estranhos ao corpo.

<sup>2</sup> Endocitose é o processo pelo qual as células vivas ativamente absorvem material (moléculas, pedaços de detritos ou outras células) através da membrana celular

<sup>3</sup> Células que possuem resistência a diversos tipos de agentes destinados a promover sua destruição.

subseqüente conjugação da cadeia polimérica a uma molécula sintética ou biológica (MOAD *et al.*, 2005, 2006, 2009)

A conjugação com uma molécula biológica é a chave para vetorização de fármacos inclusos em nanopartículas polimerizadas via RAFT. A albumina, por exemplo, é a proteína mais abundante no plasma humano e o carreador natural de moléculas hidrofóbicas do corpo humano. Considerando que sucesso da quimioterapia contra o câncer depende de liberação do agente ativo na célula tumoral, o mecanismo natural do corpo humano para liberação de proteínas para as células, por meio da albumina, pode ser utilizado como ferramenta para ação modificada quanto ao direcionamento da liberação específica de fármacos antitumorais (ELZOGHBY *et al.*, 2012). Além do transporte ativo do fármaco, mediado pela albumina, o grau de vetorização seletiva para células tumorais é fornecido pela SPARC, proteína que modula a interação das células com a matriz extracelular, hiper-expressa em muitos tipos de tumores (KOUKOURAKIS *et al.*, 2003; CHIN *et al.*, 2005; WATKINS *et al.*, 2005; CORTES & SAURA, 2010).

Neste contexto, o objetivo principal deste trabalho é desenvolver partículas poliméricas de tamanho nanométrico e uniforme, contendo TXF e conjugadas com albumina para o combate seletivo de células tumorais mamárias receptores de estrogênio positivas. O controle do tamanho das partículas e da polidispersão das massas molares pode ser realizado utilizando a técnica de polimerização RAFT, que permite também a funcionalização posterior dessas partículas poliméricas por meio de reações de conjugação com grupos funcionais específicos de proteínas, como a albumina.

A apresentação dessa tese está estruturada em sete capítulos, incluindo a presente Introdução. O Capítulo 2 apresenta uma revisão bibliográfica sobre o câncer de mama e o TXF, fármaco escolhido para condução deste estudo. Este capítulo ainda destaca a importância dos sistemas de liberação de fármacos e biomoléculas, mais particularmente aquelas baseadas em nanopartículas poliméricas, relatando mecanismos e reações para formação das partículas. Ainda no Capítulo 2, encontra-se a descrição detalhada da técnica RAFT de polimerização radicalar e

controlada utilizada nessa tese para síntese das partículas poliméricas. No Capítulo 3, os objetivos gerais e específicos deste trabalho, assim como a originalidade, a importância e a viabilidade técnica também são descritos. No Capítulo 4 está relatada a metodologia usada para avaliação da qualidade da matéria-prima usada nas reações e para a obtenção das nanopartículas e sua vetorização. Descrevem-se também os parâmetros usados para avaliação do controle da reação, do tamanho da partícula e da eficiência da vetorização. O Capítulo 5 apresenta os principais resultados obtidos na tese, incluindo discussões sobre a síntese das nanopartículas poliméricas, conjugação com albumina e verificação de testes de eficiência *in vitro*. O Capítulo 6 apresenta as principais conclusões obtidas e algumas sugestões para condução de trabalhos futuros. O Capítulo 7 apresenta as referências bibliográficas.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Engenharia de Polímeros (EngePol) do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ. A tese se enquadra na linha de desenvolvimento de novas técnicas de polimerização e conjugação. A avaliação da eficiência da conjugação das nanopartículas com a albumina foram realizadas em colaboração com o Laboratório de Biotecnologia Farmacêutica (Pbiotech/BiotecFar) da Faculdade de Farmácia da UFRJ.