

Efeitos do Óxido de Grafeno como Plataforma de Liberação de Doxorrubicina e RNA de Interferência (siRNA) no Tratamento do Câncer de Bexiga Não-Músculo Invasivo.

Paulo Sergio dos Reis Júnior*, Joel Gonçalves de Souza, Petra Karla Böckelmann, Nelson Durán, Wagner José Fávoro.

Resumo

O tratamento primário do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) baseia-se no tratamento cirúrgico através da ressecção transuretral, seguido da imunoterapia intravesical com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), a qual está associada a efeitos colaterais intensos e possui altas taxas de recidiva tumoral. Neste contexto, outros tratamentos mostram-se muito promissores, principalmente aqueles baseados no uso de sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*), como nanopartículas, no sentido de promover com maior eficiência a internalização do fármaco. Um exemplo de grande relevância de sistemas de liberação é o óxido de grafeno (OG) e o conjugado OG-PEG-PEI, que consiste no híbrido de OG contendo polietilenoglicol e polietilenoimina ligados em sua superfície para complexação de siRNA (RNA de interferência para VEGF). Assim, o presente estudo descreve os efeitos antitumorais da doxorrubicina (DOXO) livre e/ ou carregada pelo óxido de grafeno, do siRNA complexado com OG-PEG-PEI e, por fim, da associação de OG-DOXO mais OG-PEG-PEI/siRNA no tratamento do CBNMI induzido quimicamente em ratos. Nossos resultados demonstraram que os animais tratados apenas com DOXO livre apresentaram 100% de lesões malignas, indicando a ineficiência desse fármaco pela via intravesical. Os animais que receberam somente o tratamento intravesical com OG-PEG-PEI também apresentaram 100% de lesões malignas, indicando que as partículas livres de fármaco não causaram qualquer influência ao tratamento e à regressão tumoral. Ambos tratamentos com DOXO (OG-DOXO) ou siRNA (OG-PEG-PEI/siRNA) incorporados ao OG promoveram inibição da progressão tumoral em 20% dos animais. A associação entre OG-DOXO e OG-PEG-PEI/siRNA foi efetivo e promoveu a redução da progressão tumoral em 60% dos animais. Assim, o Óxido de Grafeno produzido pelo presente estudo apresentou como pontos positivos a eficácia comprovada da incorporação de fármacos com ação antitumoral e grande potencial para aplicação intravesical em tumores de bexiga urinária, uma vez que reduziu significativamente essas lesões.

Palavras-chave: Câncer de Bexiga, Nanotecnologia, Óxido de Grafeno, siRNA.

Introdução

O tratamento primário do câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI) baseia-se no tratamento cirúrgico através da ressecção transuretral, seguido da imunoterapia intravesical com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), para diminuição da recidiva e prevenção da progressão tumoral¹. Entretanto, a utilização do BCG está associada a efeitos colaterais intensos e possui altas taxas de recidiva tumoral¹. Neste contexto, outros tratamentos mostram-se muito promissores, principalmente aqueles baseados no uso de sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*), como nanopartículas, no sentido de promover com maior eficiência a internalização do fármaco. Um exemplo de grande relevância de sistemas de liberação é o óxido de grafeno (OG) e o conjugado OG-PEG-PEI, que consiste no híbrido de OG contendo polietilenoglicol e polietilenoimina ligados em sua superfície para complexação de siRNA (RNA de interferência para VEGF). Assim, o presente estudo descreve os efeitos antitumorais da doxorrubicina (DOXO) livre e/ ou carregada pelo óxido de grafeno, do siRNA complexado com OG-PEG-PEI e, por fim, da associação de OG-DOXO mais OG-PEG-PEI/siRNA no tratamento do CBNMI induzido quimicamente em ratos.

Resultados e Discussão

No presente estudo, foram utilizadas 35 ratas da variedade Fischer 344, divididos em 7 grupos (n= 5 animais por grupo): Grupo Controle; Grupo Câncer; Grupo Câncer+Doxorrubicina livre (DOXO); Grupo

Câncer+OG-PEG-PEI; Grupo Câncer+OG-DOXO; Grupo Câncer+OG-PEG-PEI/siRNA e; Grupo Câncer+OG-DOXO+OG-PEG-PEI/siRNA. Nossos resultados demonstraram que os animais tratados apenas com DOXO livre apresentaram 100% de lesões malignas, indicando a ineficiência desse fármaco pela via intravesical. Os animais que receberam somente o tratamento intravesical com OG-PEG-PEI também apresentaram 100% de lesões malignas, indicando que as partículas livres de fármaco não causaram qualquer influência ao tratamento e à regressão tumoral. Ambos tratamentos com DOXO (OG-DOXO) ou siRNA (OG-PEG-PEI/siRNA) incorporados ao OG promoveram inibição da progressão tumoral em 20% dos animais. A associação entre OG-DOXO e OG-PEG-PEI/siRNA foi efetivo e promoveu a redução da progressão tumoral em 60% dos animais.

Conclusões

Assim, o Óxido de Grafeno produzido pelo presente estudo apresentou como pontos positivos a eficácia comprovada da incorporação de fármacos com ação antitumoral e grande potencial para aplicação intravesical em tumores de bexiga urinária, uma vez que reduziu significativamente essas lesões.

Agradecimentos

FAPESP; CNPq-PIBIC; CAPES; FAEPEX-UNICAMP; INOVA-UNICAMP.

¹Askeland, E.J.; Newton, M.R.; O'Donnell, M.A.; Luo, Y. *Adv Urol.* **2012**, 2012, 181987.