

Um modelo de múltiplas escalas para avaliar a eficácia de terapias do câncer com nanopartículas

Letícia R. Paiva e Marcelo L. Martins*

Departamento de Física

Universidade Federal de Viçosa

*Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Sistemas Complexos



Sumário

1- Câncer e nanocarreadores de quimioterápicos.

1.1- Biologia do câncer.

1.2- Nanopartículas CP-Dox.

2- Um modelo para a nanoterapia do câncer.

2.1- Crescimento tumoral.

2.2- Farmacodinâmica das nanopartículas CP-Dox.

2.3- Resultados: curvas de evolução e sucesso terapêutico.

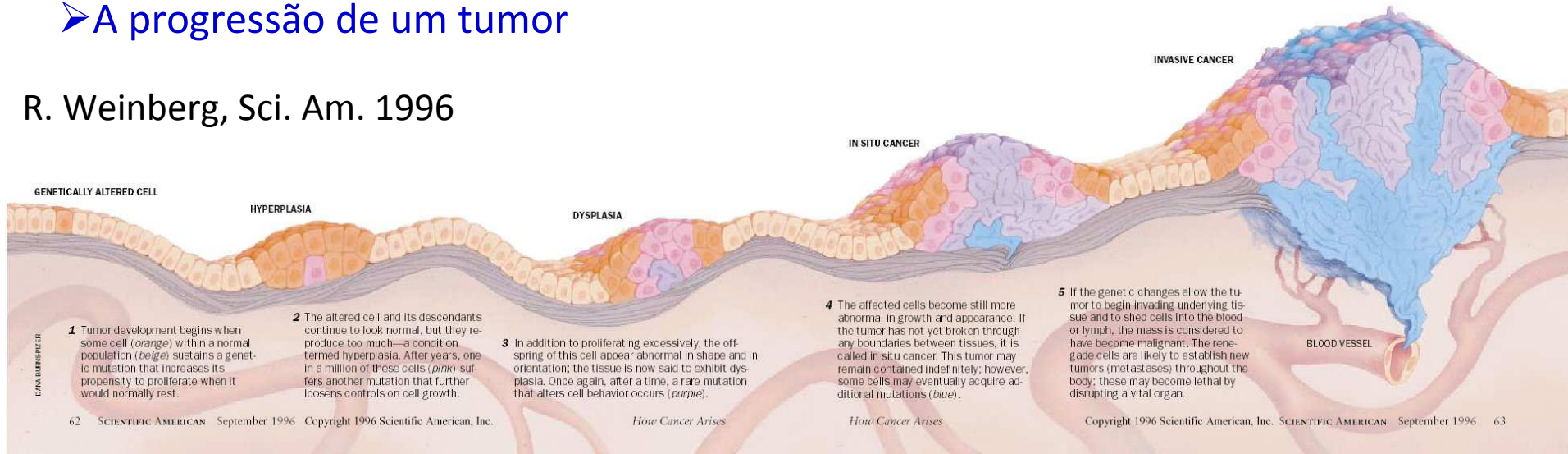
3- Conclusões e Perspectivas.

1- Câncer e nanocarreadores de quimioterápicos

1.1- Biologia do câncer.

➤ A progressão de um tumor

R. Weinberg, Sci. Am. 1996



Condições de crescimento restritivas



Geração contínua de variantes com potenciais de crescimento diferentes



Seleção de células com vantagens proliferativas



Acumulação de mutações nas células selecionadas

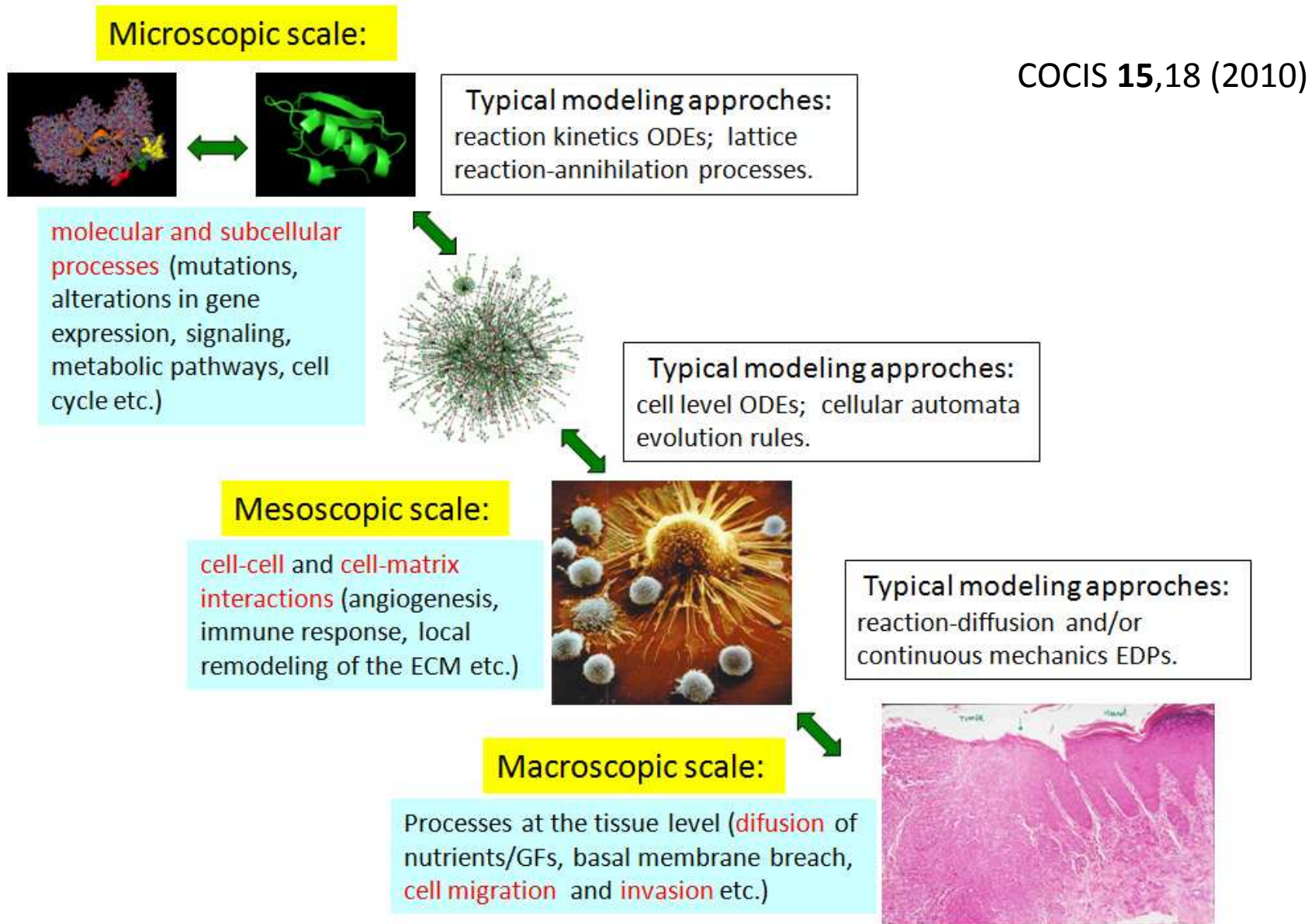


Mais multiplicação e seleção



Focos transformados com fenótipo francamente neoplásico, derivados de uma única célula

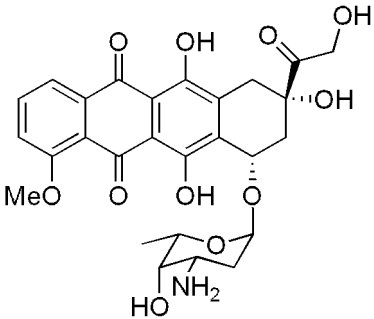
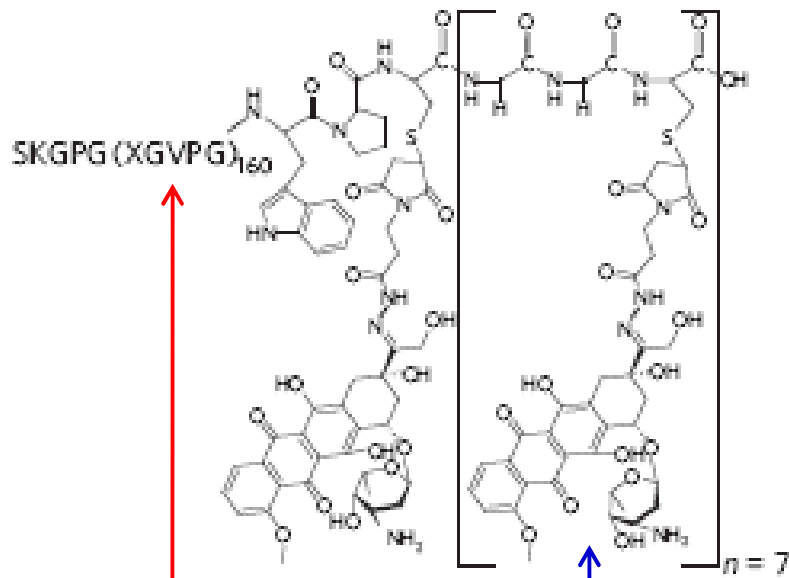
➤ As múltiplas escalas no câncer



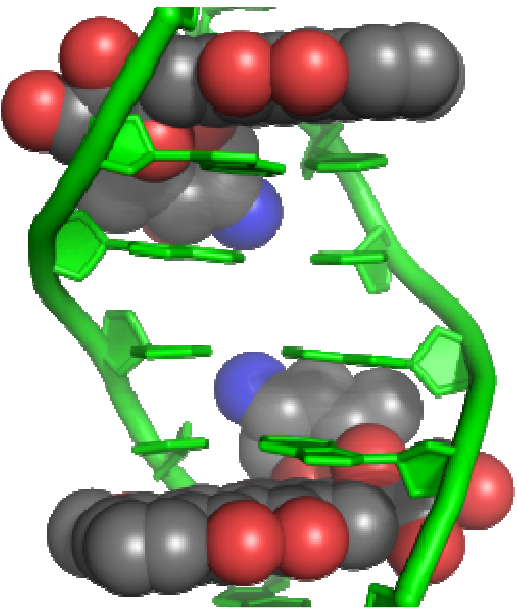
1.2- Nanopartículas CP-Dox.

Polímeros quiméricos (CPs) do tipo elastina

Doxorubicina (Dox)

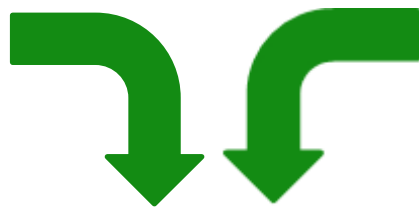


Estrutura



Ação:

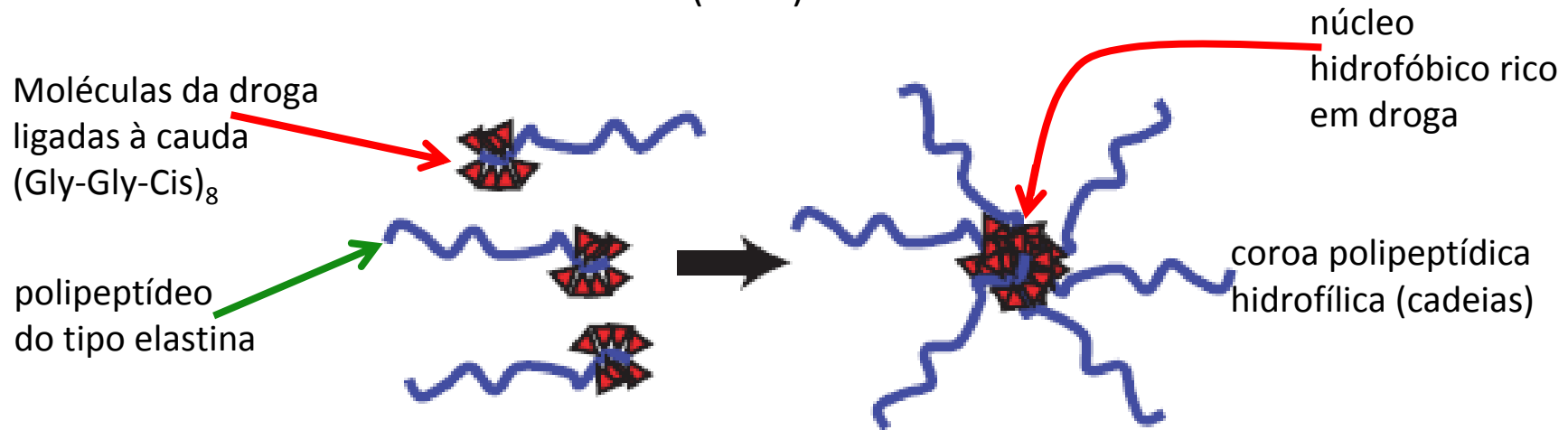
Val – Pro – Gly – Xaa – Gly
 Xaa = Val – Ala – Gly
 160 repetições;



intercala no DNA, inibindo a ação das DNA e RNA polimerases → prejudica a replicação do DNA e a síntese de macromoléculas.

➤ Auto-montagem das nanopartículas CP-Dox

Mackey et al., Nat. Mat. 10.1038/NMAT2561
(2009)



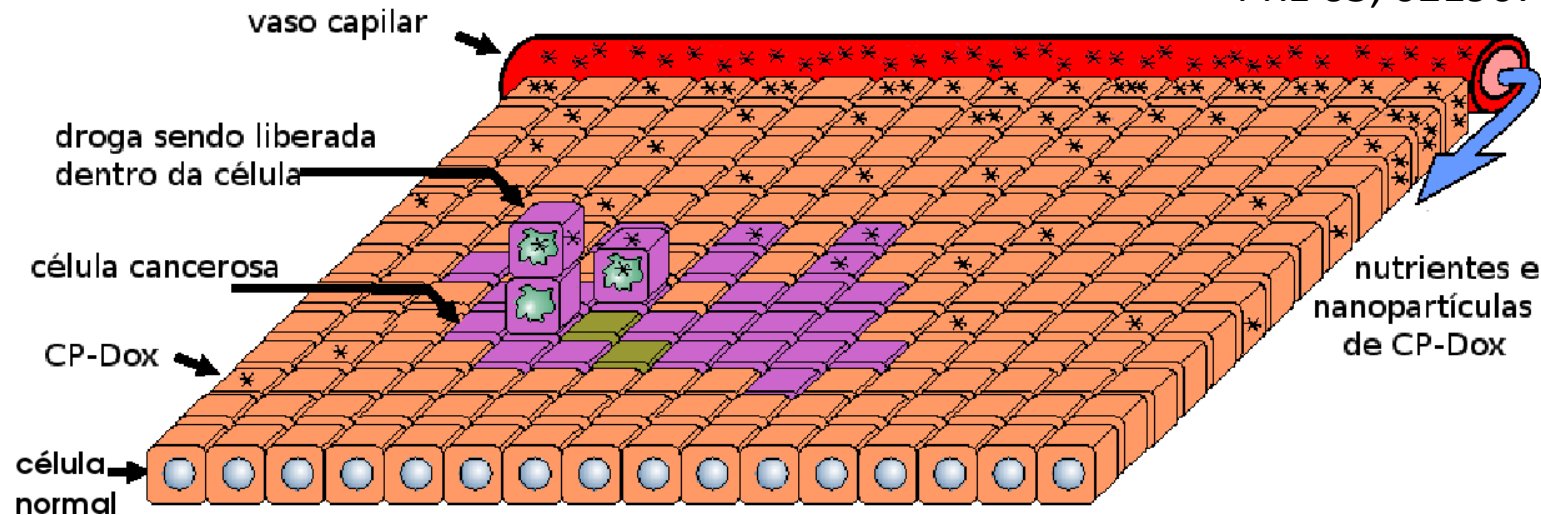
Propriedades das partículas CP-Dox:

- ✓ Quase monodispersas (raio = $19,3 \pm 0,8$ nm);
- ✓ Biodegradáveis;
- ✓ Flexibilidade de auto-montagem;
- ✓ Síntese por técnicas de biologia molecular → grande viabilidade farmacêutica;
- ✓ Alta eficiência antitumoral.

2- Um modelo para a nanoterapia do câncer

2.1- Crescimento tumoral.

PRE 65, 021907 (2002)



1- **Tecido:** rede quadrada alimentada por um vaso capilar.

2- **Regras de evolução das células cancerosas:** divisão, migração e morte estocásticas com probabilidades p_{div} , p_{mov} e p_{del} , respectivamente. A concentração local dos nutrientes, N , e a viabilidade celular, V , determinam essas probabilidades.

$$P_{div,die}^c = 1 - \exp[-V^2(N/\sigma_c\theta_{div,die}^c)^2],$$

$$P_{mov}^c = 1 - \exp[-V^2(\sigma_c/N\theta_{mov}^c)^2],$$

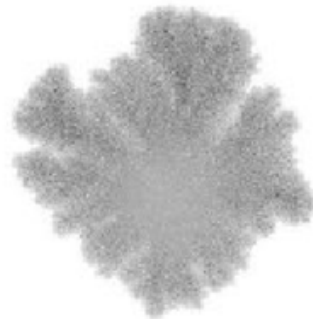
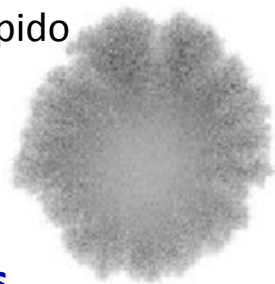
3- **Nutrientes:** **difundem** do capilar e são **consumidos** pelas células no tecido.

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - \alpha^2 N \sigma_n - \lambda \alpha^2 N \sigma_c$$

Condição inicial: **uma** única **célula cancerosa** no centro do tecido normal.

Condições de contorno: concentração de nutrientes fixa no capilar e com fluxo nulo na borda externa do tecido. Condições periódicas na direção x.

crescimento rápido
(exponencial)

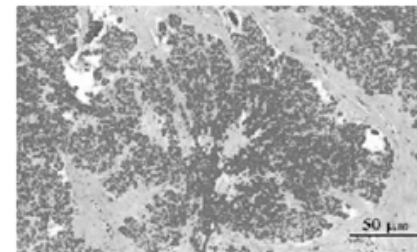
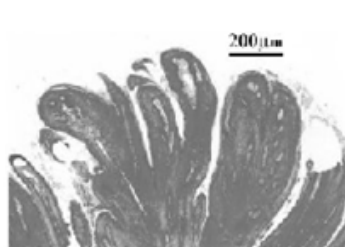
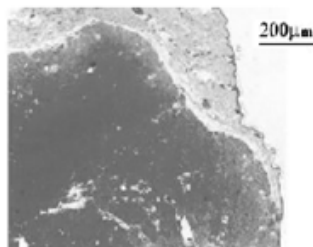


progresso
lento
(algébrico)

Simulações

Increasing nutrient competition

**Padrões
histológicos**



2.2- Farmacodinâmica das nanopartículas CP-Dox.

1- A administração de CP-Dox começa quando o tumor possui N_0 células em doses iguais (c_0) e periódicas (intervalos τ).

2- Dinâmica das partículas no sangue:
$$\frac{dC_1}{dt} = -k_1 C_1 + C_0 \delta(t - n\tau),$$

k_1 =taxa de decaimento da droga via remoção do sangue e acumulação no tecido.

3- Dinâmica das partículas no tecido afetado:

$$\frac{\partial C_2}{\partial t} = D \nabla^2 C_2 - \sum_{\vec{x}} [\beta_n \sigma_n(\vec{x}) + \beta_c \sigma_c(\vec{x})],$$

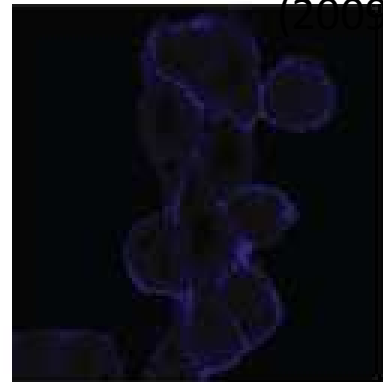
D =difusividade do CP-Dox; $\beta_n(\beta_c)$ =taxa de endocitose das células normais (tumorais).

Condições de contorno: periódicas (fluxo nulo) ao longo do eixo horizontal (borda do tecido). Concentração adjacente ao capilar= $k_2 C_1(t)$, k_2 =taxa de acumulação no tecido.

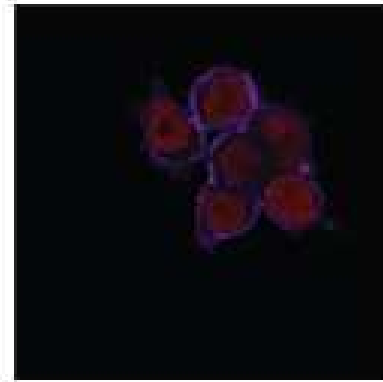
4- Dinâmica intracelular das partículas:

Mackey et al., Nat. Mat. 10.1038/NMAT2561

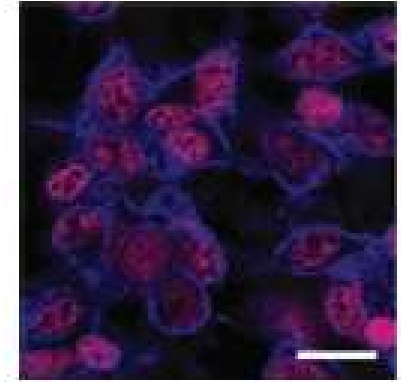
Internalização de CP-Dox (vermelho) por células C6 (azul)



5 min



30 min



24 h

➤ **Endocitose:** cada célula internaliza $\delta_{n,c} = \beta_{n,c} C_2(\mathbf{x}, t)$ nanopartículas por passo de tempo.

➤ **Liberação intracelular de Dox:** CP-Dox internalizadas degradam liberando ~68% da Dox transportada → concentração de Dox livre no interior da célula, $C_3(i, t)$, aumenta por $0.68 \delta_{n,c}$.

➤ **Viabilidade celular:** diminui com a acumulação de Dox como

$$V = 1/[1 + (C_3(t)/IC_{50})^p]$$

2.3- Resultados: curvas de evolução e sucesso terapêutico

Appl. Phys. Lett. **98**, 053703

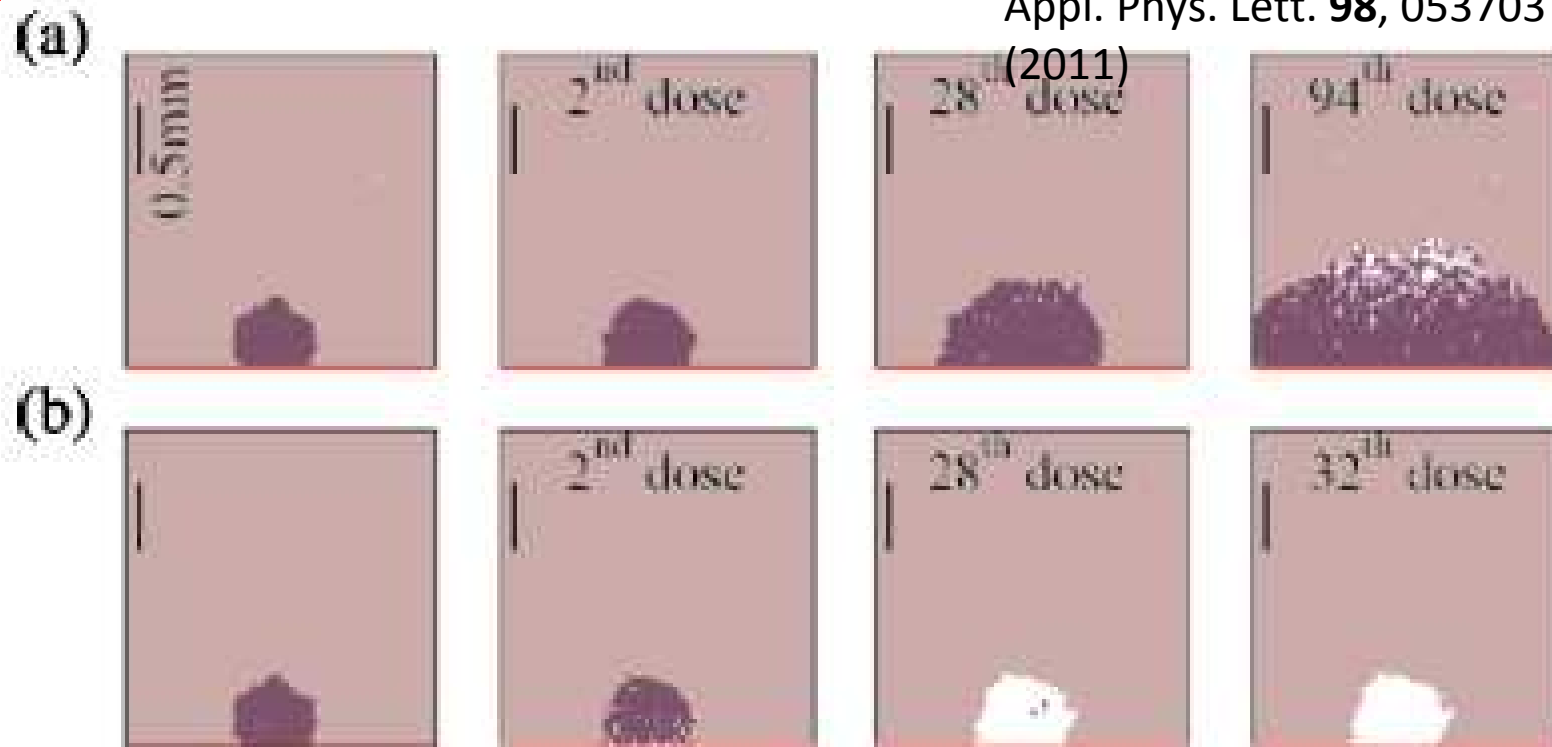


FIG. 1. (Color online) Progression of a vascular tumor treated with perfectly selective CP-Dox NPs ($\beta_n=0$). In (a) $\beta_c=5 \times 10^{-4} \text{ h}^{-1}$ is small and therapy fails. In (b) a large $\beta_c=5 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ eradicates the tumor. $C_0=500 \text{ } \mu\text{M}$ and $\tau=12 \text{ h}$ were used. The cancer (normal) cells are shown in darker (lighter), dead cells in white, and the capillary is the solid line at the bottom.

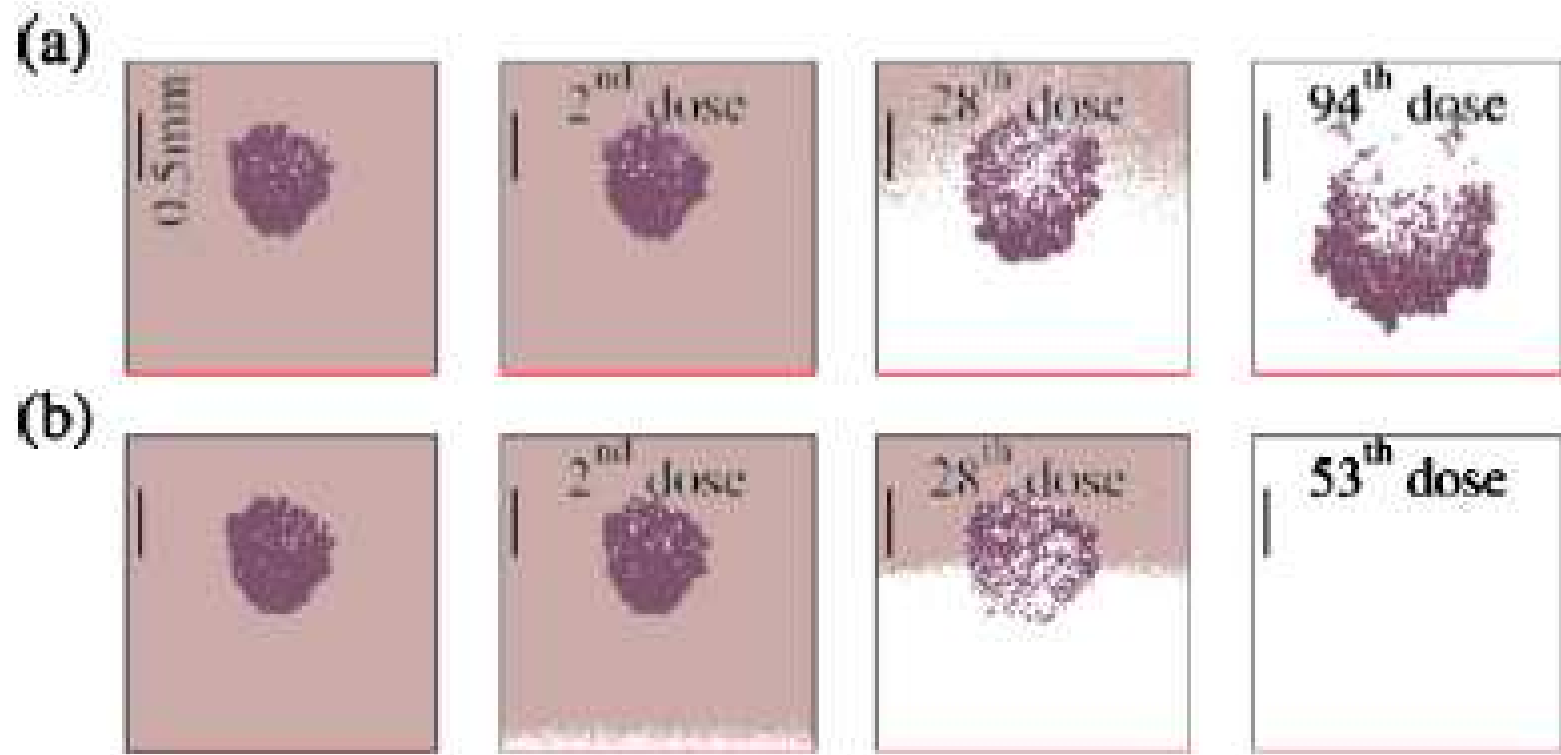


FIG. 2. (Color online) Same as in Fig. 1, but for a micrometastasis that initiated 160 lattice units from the capillary and NPs endocytosed by both normal and cancer cells at the same rate. An extensive destruction of the surrounding normal tissue is observed.

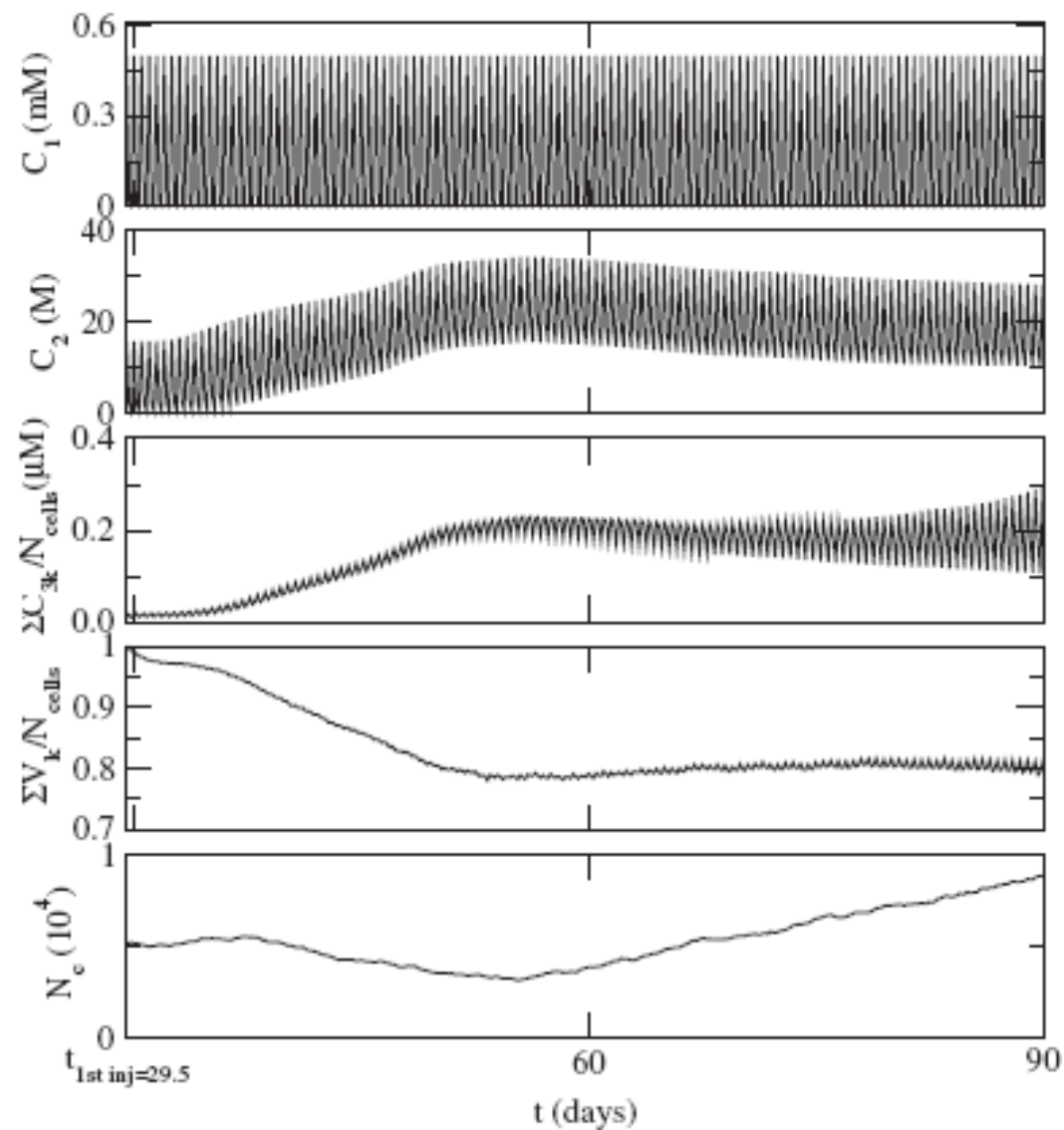


FIG. 3. Temporal evolution of the CP-Dox concentration $C_1(C_2)$ in the blood stream (tissue), mean free Dox intracellular concentration $\sum_{k=1}^{N_{\text{cells}}} C_{3k} / N_{\text{cells}}$, mean cell viability $\sum_{k=1}^{N_{\text{cells}}} V_k / N_{\text{cells}}$, and the number of cancer cells, N_c , in a micrometastasis. The parameters are the same as those of Fig. 2(a).

3- Conclusões e perspectivas

- A quimioterapia do câncer usando CP-NPs foi avaliada por simulações de um modelo multiescala que combina reações de difusão para os nutrientes, a farmacocinética das nanopartículas e regras estocásticas para as ações celulares.
 - Nossos resultados indicam que essa terapia falha em tumores sólidos primariamente em razão das baixas taxas de endocitose de CP-NPs.
 - Tratamentos efetivos devem se basear em CP-NPs que permaneçam por longos intervalos na corrente sanguínea, sejam altamente seletivas e endocitadas pelas células tumorais.
- **Perspectivas:** avaliar a eficácia das CP-Dox contra tumores de crescimento lento (papilares); incluir a distribuição das NPs endocitadas entre as células geradas por mitose; alterar o regime de difusão das NPs.