

INOVAÇÃO EM TERAPIA GÊNICAS: O PAPEL DAS NANOPARTÍCULAS NA EFICÁCIA DO RNA MENSAGEIRO

Jéssica De Paula Francisco Soares¹, Dhefane Mendes Macedo², Yasmin Viktória Da Silva Souza³, Stephany Maria Soares de Araújo⁴, Júlio Batista do Nascimento⁵.

¹Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

²Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

³Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

⁴Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

⁵Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco

RESUMO

DOI: 10.47094/XXXSBM.2025/35

Introdução: As nanopartículas, introduzidas ao meio científico por Richard Feynman em sua palestra “Há mais espaços lá embaixo” (1959), trouxeram inovações significativas às terapias gênicas, representando uma categoria revolucionária de modificações nanotecnológicas (Missaoui et al., 2018). O estudo de sistemas biológicos em escala nanométrica abriu novas possibilidades em nanobiologia, nanofármacos e nanoeletrônicos, permitindo avanços no desenvolvimento de dispositivos microscópicos capazes de alterar, imitar e examinar esses sistemas (1). Entre as técnicas da nanociência, destaca-se o CRISPR, principal ferramenta de edição genética (Ferreira; Rangel, 2021). Outro avanço fundamental foi a descoberta do mRNA e sua aplicabilidade na terapia gênica, comprovada pelos estudos de Andrew Z. Fire e Craig C. com o nematóide *Caenorhabditis elegans*. Essa descoberta mostrou o mRNA como essencial para vacinas, reparo genético e inibição de genes, embora ainda enfrente barreiras estruturais (1). A conexão entre nanopartículas e mRNA busca ampliar a eficácia das terapias gênicas, promovendo maior especificidade na transmissão da informação genética (2). As nanopartículas, pela funcionalidade e propriedades únicas em escala nanométrica, como tolerância à temperatura e reatividade química, aumentam a eficiência do mRNA, superando limitações anteriores (1,2). **Objetivos:** O objetivo do presente trabalho foi de realizar uma revisão bibliográfica para analisar o papel das nanopartículas na eficácia do RNA mensageiros em terapias gênicas. **Metodologia:** Para a escolha dos artigos, foram feitas pesquisas nos bancos de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico, usando as palavras chaves “Nanoparticles” “gene therapies” e “Innovation”. Como parâmetro de exclusão foram usados os seguintes parâmetros: artigos fora do tema de escopo, artigos duplicados, estudos com metodologia insuficiente ou dados inconclusivos, artigos em outras línguas se não o português e/ou inglês. Foram selecionados 5 artigos para a construção da revisão de literatura. **Resultados e discussão:** O uso de nanopartículas lipídicas como Selective Organ Targeting (SORT) apresenta uma solução promissora para a ausência de seletividade das nanopartículas convencionais em tecidos-alvo. Essa abordagem

baseia-se na modificação da composição lipídica das nanopartículas (LPNs), preservando suas funções essenciais, como encapsulamento de RNA e escape endossomal. Estudos mostraram que lipídios catiônicos permanentes, como o DOTAP, influenciam o local de entrega e tradução do mRNA dependendo de sua porcentagem molar, alterando a expressão gênica de forma progressiva entre fígado, baço e pulmão. Essa especificidade foi evidenciada pela administração intravenosa de mRNA da luciferase, destacando a importância da composição molecular no direcionamento tecidual (1). Lipídios carregados negativamente, como o 18PA, também demonstraram capacidade de entrega exclusiva, com expressão restrita ao baço, reforçando a influência da composição SORT. A análise de outras classes de nanopartículas lipídicas catiônicas ionizáveis, como DLin-MC3-DMA e C12-200, comprovou que a SORT pode associar-se a diferentes lipídios para ajustar a entrega terapêutica a órgãos específicos, incluindo fígado, baço e pulmão. Além disso, essa versatilidade amplia o potencial de terapias baseadas em LPNs, garantindo que a composição e estrutura dos lipídios sejam fatores críticos para o sucesso da entrega de mRNA (1,3). Estudos aprofundados com lipídios de diferentes classes químicas, como catiônicos, aniônicos e zwitteriônicos, demonstraram que o tropismo tecidual pode ser ajustado mesmo entre lipídios com propriedades semelhantes, mas estruturas diferentes. A capacidade de otimizar o direcionamento tecidual sem comprometer características essenciais, como o escape endossomal, assegura a eficácia do SORT em aplicações terapêuticas. Isso reforça o papel central das características primordiais dos lipídios na resposta produzida por nanopartículas SORT (3). Os SORT LNPs também mostraram eficácia na entrega de mRNAs para codificar proteínas terapêuticas secretadas, como hEPO, IL-10 e KL, mesmo em baixas doses. A alta eficiência na produção dessas proteínas, aliada à ausência de danos histológicos nos tecidos-alvo, posiciona os SORT LNPs como uma abordagem promissora para tratamentos futuros, ampliando significativamente o potencial de aplicação dessa tecnologia em terapias baseadas em RNA (1,3). Considerações finais: A utilização de nanopartículas lipídicas SORT representa um avanço significativo na entrega direcionada de terapias baseadas em RNA, superando os desafios da falta de seletividade tecidual das nanopartículas convencionais. A capacidade de ajustar a composição lipídica para direcionar a expressão gênica a órgãos específicos, como fígado, baço e pulmão, demonstra a versatilidade e eficácia dessa abordagem. Além disso, a possibilidade de utilizar diferentes classes de lipídios e explorar suas propriedades estruturais assegura maior precisão no tropismo tecidual, sem comprometer funções essenciais como encapsulamento de RNA e escape endossomal. A eficiência comprovada na entrega de mRNAs para a produção de proteínas terapêuticas, aliada à ausência de danos aos tecidos, posiciona as nanopartículas SORT como uma solução promissora para tratamentos futuros, ampliando as perspectivas no campo da medicina personalizada e da terapia gênica. Portanto, os avanços nessa tecnologia reafirmam seu potencial para revolucionar abordagens terapêuticas, contribuindo para tratamentos mais seguros, eficazes e específicos.

PALAVRAS CHAVES: Tropismo Tecidual. SORT. Mrna. Terapia Gênica. Nanotecnologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. **CHENG, Qiang et al.** Selective ORgan Targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR/Cas gene editing. *Nature Nanotechnology*, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 313–320, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0669-6>.
2. **KULKARNI, J. A.; CULLIS, P. R.; VAN DER MEEL, R.** Lipid Nanoparticles Enabling Gene Therapies: From Concept to Clinic. *Accounts of Chemical Research*, v. 51, n. 9, p. 1954-1964, 2018.
3. **LINO, C. A. et al.** Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Molecular Therapy*, v. 26, n. 5, p. 1144-1164, 2018.