

TERAPIA GÊNICA POR RNAi PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER

JESUS, Dyessica Kerolaine Oliveira de¹; MARIANO, Paula Araújo Grein²;

GODOY, Sara Mataroli de³.

Palavras-chave: Mutação no DNA, RNA não codificante, silenciamento gênico.

INTRODUÇÃO

De maneira simplista, a teoria celular diz que toda célula deriva de outra, e que as células doentes têm como princípio as saudáveis, as quais passariam a apresentar uma alteração molecular, fazendo com que as células do entorno também sejam afetadas. Com base nisso, Rudolf Ludwig Karl Virchow propôs que o câncer teria origem a partir dos processos de divisão celular (NEUFELD, 2019). O processo de carcinogênese ou oncogênese é acumulativo, podendo levar anos para que se forme um tumor visível, já que esse processo se dá pela mutação dos genes (INCA, 2021). Para isso, as células passam a sofrer falhas no controle genético do ciclo celular, principalmente em genes como os proto-oncogenes e os genes supressores tumorais, além de alterações na expressão dos fatores de crescimento e seus receptores, e dos fatores de transcrição nuclear (INCA, 2020).

Na constante busca por terapias eficientes contra células cancerosas, a aplicação de micro RNAs (RNAmi) e pequenos RNAs de interferência (RNAsi), que compõem o mecanismo de silenciamento gênico mediado por RNA de interferência (RNAi), têm se mostrado promissores. A função dessas moléculas é regular negativamente a expressão gênica pós-transcricional, por meio da repressão da tradução de RNAm alvo (RNAmi) ou pela degradação do mesmo (RNAsi) (COWLAND; HOTHER; GRØNBÆK, 2007; DANA et al., 2017; RICARTE-FILHO; KIMURA, 2006). Recentemente, foi evidenciado que a eliminação de produtos gênicos envolvidos na carcinogênese, por meio da tecnologia RNAi, exerce efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos em sistemas de cultura de células, modelos animais e em ensaios clínicos (MANSOORI; SANDOGHCHIAN; BARADARAN, 2014). Tais resultados são incrivelmente promissores e consiste numa importante alternativa ao tratamento contra o câncer.

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. dyessicakerolaine@gmail.com

²Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. paulagrein@outlook.com

³Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com
VIII Congresso Multidisciplinar/ XVI Fórum Científico/ II Simpósio Internacional da FAP - 2022 – Apucarana, PR.

OBJETIVO

Caracterizar a utilização de RNA de interferência (RNAi) na terapia gênica contra o câncer.

MÉTODO

Este trabalho é uma revisão de literatura e, por tanto, consistiu em pesquisa bibliográfica on-line em bases de dados científicos. Foram utilizados, além de livros, artigos científicos disponíveis nas bases Pubmed e Google Acadêmico, utilizando-se os termos “*RNAi*”, “*Gene Therapy*” e “*Cancer*”. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2005 a 2022, nos idiomas inglês e português.

DESENVOLVIMENTO

O câncer, suas causas e tratamentos, vêm sendo estudado há anos, porém o desenvolvimento de uma terapia eficaz enfrenta vários obstáculos e, até o momento, os principais tratamentos existentes consistem em cirurgias, quimioterapia e radioterapia, os quais impõem aos pacientes limitações e efeitos colaterais importantes. Uma vez que o câncer é uma doença complexa, que culmina na perda da capacidade de controle do ciclo celular, a terapia gênica se mostra promissora, já que possibilita o silenciamento dos genes mutados (XIN et al., 2017). As moléculas mais estudadas para aplicação terapêutica são os RNA não-codificantes (RNAnc), reconhecidos pelas funções relacionadas ao controle da expressão gênica e a manutenção da integridade genômica. Dentre as classes de RNAnc, os RNAs de interferência (RNAi), têm sido testados em terapias gênicas voltadas ao tratamento de diversas doenças, incluindo o câncer (FRANÇA et al., 2010).

O RNAi consiste num mecanismo de silenciamento gênico que ocorre, geralmente, por meios de duas vias: a produção de micro RNAs (RNA_{mi}), que inibem a tradução do RNAm alvo; e os pequenos RNAs de interferência (RNA_{si}) que degradam a molécula de RNAm alvo. O RNAi, desabilita genes indispensáveis à manutenção do tumor, apresentando baixos efeitos colaterais e baixo risco, desencadeando ataques imunológicos aos tumores. Além disso, permite o

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. dyessicakerolainee@gmail.com

²Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. paulagrein@outlook.com

³Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. godoy.sm@hotmail.com

desenvolvimento de drogas eficazes direcionadas ao controle do crescimento tumoral (MANSOORI; SANDOGHCHIAN; BARADARAN, 2014).

No câncer de pulmão, por exemplo, as terapias de RNAi são baseadas em moléculas reguladoras das vias celulares, como a proliferação celular, migração e apoptose, que direcionam e entregam genes terapêuticos para células cancerosas, de forma eficaz, através do uso de nanocarreadores e biomarcadores conhecidos para este tipo de câncer (TIAN et al., 2021). No câncer pancreático, muito invasivo, letal e resistente à medicamentos, o RNAi, mostrou um alto potencial de tratamento, além de reduzir a resistência das células cancerosas à radioterapia e quimioterapia, quando combinado com estas. Como resultado, recentemente, foi possível o desenvolvimento de um agente terapêutico baseado em miRNA contra câncer de pâncreas (TIAN et al., 2021).

A aplicação de RNAi no tratamento de vários outros tipos de câncer como o de mama, colorretal, ovariano, gástrico, cervical, etc., tem sido amplamente estudada (TIAN et al., 2021). O silenciamento do gene supressor de tumor p53 mutante, por interferência de RNA, inibiu a proliferação e viabilidade celular no câncer de bexiga, levando à parada do ciclo celular na fase G2 e induzindo a apoptose, evidenciando que a aplicação de RNAi pode ser uma estratégia terapêutica promissora para o tratamento desse tipo de câncer (ZHU et al., 2013).

Um estudo realizado por Carvalho (2021) desenvolveu um dispositivo para triagem do câncer de mama, próstata e colo de útero, que possibilita detectar e quantificar a miRNA, se mostrando promissor na triagem de pacientes e na redução de custos na área da saúde. As terapias baseadas em RNAi, entretanto, apresentam instabilidade e dificuldade de entrega de microRNA (miRNA) ao tecido afetado. Ainda, assim, os nanoterapêuticos de RNAi baseados em nanopartículas plasmônicas têm sido desenvolvidos para diagnóstico preciso e sensível, além de possuírem um forte efeito terapêutico em cânceres (YOON et al., 2022). No câncer de mama Valle et al. (2020) verificaram grande eficácia na entrega de siRNA para o silenciamento do gene HOXB7, cuja superexpressão está, geralmente, relacionada a resistência às drogas utilizadas no tratamento, como o tomoxifeno.

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. dyessicakerolainee@gmail.com

²Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. paulagrein@outlook.com

³Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com
VIII Congresso Multidisciplinar/ XVI Fórum Científico/ II Simpósio Internacional da FAP - 2022 – Apucarana, PR.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de recente e de enfrentar alguns desafios quanto a forma de entrega das moléculas de RNAi nos tecidos, a utilização destes no diagnóstico e tratamento do câncer é extremamente promissora e vantajosa, pois além de permitir o silenciamento de genes defeituosos, os RNAi também são eficazes na redução da resistência às drogas utilizadas no combate à doença.

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. dyessicakerolaine@gmail.com

²Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. paulagrein@outlook.com

³Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com

REFERÊNCIAS

CARVALHO, D.D.A. **Desenvolvimento de módulo de detecção de miRNA para dispositivo biomédico de triagem de câncer**. 2021. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

COWLAND, J.B.; CHRISTOFFER HOTHER, C.; GRØNBÆK, K. MicroRNAs and cancer. **APMIS**, v. 115, p. 1090-1106, 2007.

DANA H. et al. Molecular Mechanisms and biological functions of siRNA. **Int J Biomed Sci.**, v. 13, p. 48-57, 2017.

FRANÇA et al. Interferência por RNA: Uma nova alternativa para terapia nas doenças reumáticas. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, p. 695-709, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Como surge o câncer?** Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. **Como se comportam as células cancerosas?** Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro, 2020.

NEUFELD, Paulo Murillo. Personagem da História da Saúde VIII: Rudolf Virchow. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 264-267, 2019.

RICARTE-FILHO, J.C.M; KIMURA, E.T. MicroRNAs: nova classe de reguladores gênicos envolvidos na função endócrina e câncer. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, p.1102-1107, 2006.

MANSOORI, B.; SHOTORBANI, S.S.; BARADARAN, B. RNA interference and its role in cancer therapy. **Adv Pharm Bull.**, v. 4, p. 313-321, 2014.

TIAN et al. Insight Into the prospects for RNAi therapy of cancer. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 644718.

VALLE et al. HOXB7 siRNA Delivered by Hybrid Nanoparticles and the Co Therapy with Tamoxifen: Promising Strategy against Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. **Mater. Proc**, v. 4, 69, 2021.

XIN, Y. et al. Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy. **Molecular cancer**, v. 16, 134, 2017.

YOON et al. RNA interference (RNAi)-based plasmonic nanomaterials for cancer diagnosis and therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 342, p. 228–240, 2022.

ZHU et al. Silencing of mutant p53 by siRNA induces cell cycle arrest and apoptosis in human bladder cancer cells. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 11, 22,2013.

¹Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. dyessicakerolainee@gmail.com

²Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP. paulagrein@outlook.com

³Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com
VIII Congresso Multidisciplinar/ XVI Fórum Científico/ II Simpósio Internacional da FAP - 2022 – Apucarana, PR.