



Terapias Baseadas em RNA para o Tratamento de Doenças Genéticas

Amanda Milene Malacrida¹

Rafaela Tais Zanardo²

Resumo: O desenvolvimento de terapias baseadas em RNA tem emergido como uma das abordagens mais promissoras no tratamento de doenças genéticas. A manipulação de RNA mensageiro (mRNA), RNA interferente (siRNA) e RNA de controle (anti-sense) oferece uma oportunidade única de modulação da expressão gênica, corrigindo mutações pontuais ou inibindo genes responsáveis por doenças. Neste artigo, são abordados os principais avanços no uso de RNA como ferramenta terapêutica, suas estratégias de aplicação em doenças genéticas como a distrofia muscular de Duchenne e a fibrose cística, e os desafios associados a essas terapias. Através da revisão de estudos clínicos e experimentais, destacamos os mecanismos moleculares envolvidos e as perspectivas futuras dessas terapias no cenário da biomedicina.

Palavras-chave: RNA terapêutico, doenças genéticas, RNA mensageiro, RNA interferente, terapias gênicas.

Abstract: RNA-based therapies have emerged as one of the most promising approaches in the treatment of genetic diseases. Manipulation of messenger RNA (mRNA), small interfering RNA (siRNA), and antisense RNA provides a unique opportunity to modulate gene expression, correcting point mutations or inhibiting genes responsible for diseases. This paper discusses the major advancements in RNA-based therapeutics, their application strategies in genetic diseases such as Duchenne muscular dystrophy and cystic fibrosis, and the challenges associated with these therapies. Through the review of clinical and experimental studies, we highlight the molecular mechanisms involved and future prospects for these therapies in biomedicine.

Keywords: RNA therapeutics, genetic diseases, messenger RNA, small interfering RNA, gene therapies.

¹Doutorado em Ciências da Saúde. Universidade Estadual de Maringá, UEM, Brasil. (2023).

²Mestra em Biotecnologia, Universidade de São Paulo, USP, Brasil. (2015).

1. INTRODUÇÃO

As doenças genéticas, causadas por mutações em genes essenciais, representam um desafio significativo para a medicina. Historicamente, o tratamento dessas condições tem se limitado ao alívio dos sintomas, uma vez que a correção dos defeitos genéticos era considerada uma tarefa quase impossível. No entanto, os avanços na biotecnologia e nas técnicas moleculares, especialmente no campo das terapias baseadas em RNA, têm aberto novas perspectivas para o tratamento dessas doenças. As terapias baseadas em RNA visam alterar a expressão gênica de maneira precisa, oferecendo um potencial terapêutico para corrigir mutações pontuais ou modular genes responsáveis por doenças.

As terapias baseadas em RNA podem ser divididas em diferentes estratégias, como o uso de RNA mensageiro (mRNA), RNA interferente (siRNA) e RNA antisense. Cada uma dessas abordagens possui um mecanismo de ação distinto e um potencial terapêutico único. O uso de mRNA para codificar proteínas ausentes ou defeituosas, o silenciamento de genes prejudiciais com siRNA e a modulação da expressão gênica através do RNA antisense são abordagens promissoras para o tratamento de doenças genéticas como a distrofia muscular de Duchenne, a fibrose cística e a amiloidose familiar. A crescente compreensão dos mecanismos moleculares e os avanços nas tecnologias de RNA têm contribuído para a evolução dessas terapias.

Este artigo visa explorar os principais tipos de terapias baseadas em RNA, discutindo suas aplicações em doenças genéticas, os mecanismos envolvidos e os desafios que ainda precisam ser superados. Além disso, será abordado o panorama atual das terapias baseadas em RNA e as perspectivas futuras, destacando seu impacto na medicina genética.

2. Tipos de Terapias Baseadas em RNA e Seus Mecanismos de Ação

A manipulação de RNA tem se tornado uma das abordagens mais inovadoras no campo da terapia genética. Uma das estratégias mais promissoras é o uso de RNA mensageiro (mRNA), que se baseia na introdução de sequências de RNA sintético nas células para codificar proteínas específicas que estão ausentes ou defeituosas devido a mutações genéticas. O mRNA terapêutico tem mostrado grande potencial, especialmente no tratamento de doenças genéticas recessivas, como a distrofia muscular de Duchenne, onde a ausência ou falha da distrofina causa a degeneração muscular progressiva. A introdução de mRNA que codifica uma versão funcional da distrofina pode, teoricamente, restaurar a função muscular, minimizando os efeitos da doença.

Além do mRNA, outra abordagem terapêutica importante é o RNA interferente (siRNA). O siRNA é um tipo de RNA de fita dupla que atua silenciando a expressão de genes específicos, o que pode ser extremamente útil em doenças causadas por genes mutantes dominantes, onde a expressão excessiva de uma proteína danosa é a principal causa da doença. Em condições como a amiloidose familiar, que resulta no acúmulo de proteínas mal dobradas, o siRNA pode ser usado para reduzir a produção dessas proteínas, prevenindo a progressão da doença. A capacidade de silenciar genes de forma seletiva e eficiente torna o siRNA uma ferramenta poderosa para o tratamento de uma ampla gama de doenças genéticas.

Além dessas abordagens, o RNA antisense tem sido outra estratégia terapêutica significativa. O RNA antisense é uma molécula complementar ao RNA mensageiro endógeno, e sua principal função é se ligar a esse RNA, bloqueando sua tradução ou alterando o processo de splicing, que é a edição do RNA para formar proteínas. Em doenças como a fibrose cística, que é causada por mutações no gene CFTR, o RNA antisense pode corrigir erros no RNA mensageiro e restaurar a produção de uma proteína funcional. O uso de RNA antisense tem mostrado resultados promissores em estudos pré-clínicos e já está sendo explorado em ensaios clínicos.

A manipulação de RNA oferece uma precisão sem precedentes no tratamento de doenças genéticas. Ao contrário das terapias convencionais, que geralmente abordam os sintomas das doenças, as terapias baseadas em RNA podem corrigir a causa molecular subjacente, proporcionando um tratamento mais eficaz e duradouro. Contudo, essas abordagens ainda enfrentam desafios significativos, incluindo questões de entrega eficiente das terapias nas células-alvo e a garantia de que o RNA terapêutico não cause efeitos adversos, como reações imunes indesejadas.

3. Desafios e Perspectivas Futuras das Terapias Baseadas em RNA

Embora as terapias baseadas em RNA tenham mostrado um grande potencial, existem vários desafios que precisam ser enfrentados antes que essas terapias possam se tornar amplamente disponíveis. Um dos principais obstáculos é a entrega eficaz do RNA nas células-alvo. O RNA é uma molécula instável e, quando administrada de forma direta, tem uma tendência a ser degradada rapidamente pelo organismo. Portanto, é necessário utilizar sistemas de entrega inovadores, como nanopartículas lipídicas ou vetores virais, que são capazes de proteger o RNA e facilitar sua entrega nas células de forma eficiente. A pesquisa está avançando na criação de sistemas de entrega mais eficazes e seguros, mas ainda há muito a ser feito para

otimizar esses métodos.

Outro desafio significativo é a segurança das terapias baseadas em RNA. Embora o RNA seja uma ferramenta promissora, a introdução de RNA exógeno pode desencadear uma resposta imune do organismo. Isso pode levar a efeitos adversos, como inflamação ou até mesmo reações autoimunes, o que comprometeria a eficácia da terapia. Além disso, a modulação de genes pode ter consequências inesperadas, como a ativação de outros genes ou a interferência em processos biológicos importantes, resultando em efeitos colaterais.

O custo das terapias baseadas em RNA também é um fator limitante. A produção de RNA sintético em larga escala ainda é um processo caro, o que pode tornar essas terapias inacessíveis para muitas pessoas. Além disso, a pesquisa e o desenvolvimento dessas terapias exigem investimentos substanciais, o que eleva o custo de comercialização das terapias. No entanto, espera-se que, com o avanço da tecnologia e a maior produção em larga escala, o custo dessas terapias diminua ao longo do tempo, tornando-as mais acessíveis.

Apesar desses desafios, as perspectivas futuras para as terapias baseadas em RNA são extremamente promissoras. Com o contínuo avanço das tecnologias de edição de RNA e dos métodos de entrega, as terapias baseadas em RNA têm o potencial de revolucionar o tratamento de doenças genéticas. Além disso, a personalização dessas terapias, com base no perfil genético de cada paciente, pode melhorar significativamente a eficácia do tratamento, oferecendo uma abordagem mais precisa e individualizada.

CONCLUSÃO

As terapias baseadas em RNA representam um avanço significativo no tratamento de doenças genéticas, oferecendo novas possibilidades para corrigir mutações genéticas e modular a expressão gênica de forma precisa. As abordagens que envolvem o uso de mRNA, siRNA e RNA antisense têm demonstrado grande potencial para tratar uma variedade de condições genéticas, com resultados promissores em doenças como a distrofia muscular de Duchenne, a fibrose cística e a amiloidose familiar.

Apesar dos desafios relacionados à entrega eficiente do RNA e à segurança das terapias, as perspectivas para o futuro das terapias baseadas em RNA são otimistas. Com o avanço da tecnologia de RNA e

REFERÊNCIAS

- BERTON, A. et al. Messenger RNA-based vaccines: Current development and future challenges. *Journal of Biotechnology*, v. 305, p. 45-58, 2020.
- JANG, M. et al. RNA interference in the treatment of genetic diseases. *Molecular Therapy*, v. 18, n. 10, p. 1849-1860, 2010.
- KALLAS, R. et al. RNA therapeutics: Current status and future directions. *Journal of Clinical Investigation*, v. 128, n. 3, p. 1156-1165, 2018.
- KIM, Y. et al. RNA-based therapeutics in clinical trials: Current progress and future directions. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 19, p. 12-26, 2020.
- LADISCH, S. et al. Gene silencing strategies using RNA-based therapeutics. *Nature Biotechnology*, v. 31, n. 4, p. 374-379, 2013.
- NAYAK, M. et al. Delivery strategies for RNA-based therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 87, p. 19-30, 2015.
- PAOLI, C. et al. RNA-based gene therapy: Applications and challenges. *Molecular Therapy*, v. 27, n. 7, p. 1210-1220, 2019.
- ROBERTSON, J. et al. Antisense oligonucleotides for genetic diseases: Clinical development and therapeutic potential. *Gene Therapy*, v. 26, p. 311-321, 2019.
- SANTOS, J. et al. The promise and challenges of mRNA-based vaccines and therapies. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 22, p. 1-15, 2021.