



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	Nanoemulsões para terapia gênica da Mucopolissacaridose tipo I: avaliação da dose e do tempo sobre a eficiência de transfecção
Autor	GIORDANO AVANCINI SOLÉ
Orientador	HELDER FERREIRA TEIXEIRA

Nanoemulsões para terapia gênica da Mucopolissacaridose tipo I: avaliação da dose e do tempo sobre a eficiência de transfecção

Autor: Giordano Solé

Orientador: Helder Ferreira Teixeira

Faculdade de Farmácia

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

A Mucopolissacaridose tipo I (MPS I) é uma doença genética associada à deficiência de produção da enzima alfa-L-iduronidase (IDUA), o que acarreta acúmulo lisossômico de glicosaminoglicanos e complicações neurológicas e de mobilidade ao paciente. Tal condição não tem cura e os tratamentos disponíveis possuem diversas restrições. Como alternativa, a terapia gênica não-viral para a MPS I tem sido proposta. Neste sentido, recentemente, nosso grupo descreveu resultados promissores utilizando nanoemulsões catiônicas peguiladas como carreadores não virais para o plasmídeo pIDUA que expressa IDUA. Os complexos pIDUA/nanoemulsões foram administrados na dose de 30 µg em modelo murino de MSP I. Após 48 horas, obteve-se aumento significativo da expressão e da atividade da enzima IDUA em diferentes órgãos, especialmente nos pulmões e fígado. Na sequência, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da dose e do tempo na eficiência de transfecção do pIDUA, complexado com nanoemulsões catiônicas peguiladas. As nanoemulsões catiônicas foram compostas de um núcleo oleoso de triglicerídeos de cadeia média, estabilizado por uma mistura do lipídeo catiônico 1,2-dioleoil-3-trimetil amônio propano (DOTAP), fosfolipídeos dioleilfosfatidiletanolamina (DOPE) e diestearilfosfatidiletanolamina-polietilenoglicol (DPSPE-PEG), sendo obtidas pelo procedimento de homogeneização à alta pressão. As formulações contendo pIDUA foram obtidas por adsorção (NEP/pIDUA_A) ou por encapsulamento (NEP/pIDUA_E) do plasmídeo, na razão de cargas +4/-. Os complexos foram caracterizados em termos de tamanho médio de gotícula, índice de polidispersão (i.p.) e potencial zeta determinados por espectroscopia de correlação de fótons e mobilidade eletroforética. No ensaio *in vivo*, os complexos foram administrados pela veia caudal de camundongos nocaute MPS I nas doses de 30 µg ou 60 µg de pIDUA. O sacrifício se deu após 48 h (2 dias) ou 168 h (7 dias), e os órgãos fígado, rins, baço e pulmões foram removidos para avaliação da expressão gênica, pela técnica de PCR quantitativo em tempo real, e da dosagem enzimática, através de ensaio fluorométrico. As formulações apresentaram diâmetro médio de cerca de 200-300 nm, i.p.<0,21 e potencial zeta negativo. No ensaio *in vivo*, IDUA foi expressa em todos os órgãos avaliados dos animais tratados. Além disso, houve um aumento significativo da expressão relativa do IDUA com a dose de 60 µg e após 7 dias de injeção, especialmente em rins e fígado, utilizando os dois tipos de formulações. A atividade da IDUA demonstrou ser significativamente superior, em fígado e pulmões, com administração de maior dose e com um maior tempo de transfecção, independente da formulação utilizada. A expressão foi maior nos pulmões quando a dose de 60 µg foi administrada usando complexo obtido por adsorção (NEP/pIDUA_A). Em conclusão, nanoemulsões catiônicas peguiladas são promissoras vetores para pIDUA na terapia gênica da MPS I e os fatores dose de IDUA e tempo são importantes parâmetros na eficiência de transfecção.