

Libertação controlada de fármacos em Medicina Regenerativa

Lino Ferreira

Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra

Os avanços no campo da biologia celular abriram caminho para uma nova coleção de agentes terapêuticos compostos por biomoléculas, como proteínas, RNAs não codificantes, a saber siRNAs e microRNAs (miRNAs), ou RNAs codificantes (mRNA)^{1, 2}. Existem mais de 130 proteínas ou peptídeos diferentes aprovados para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos, e muitos mais estão em desenvolvimento². Embora algumas dessas proteínas não exijam internalização para exercer um efeito biológico, uma vez que têm como alvo os receptores da membrana celular, outras requerem internalização para desencadear uma resposta biológica. De fato, a entrega intracelular de várias proteínas, como superóxido dismutase, caspase 3, ribonuclease A, já demonstrou potencial para tratar diferentes doenças, como doenças neuro-cardiovasculares³ e cancro⁴. Também existe uma bateria de fatores de transcrição para reprogramação direta de células que ainda não chegaram à clínica⁵. Várias terapias baseadas em RNAs não codificantes também surgiram nos últimos anos^{6, 7}. Nos últimos 5 anos, a FDA aprovou 3 terapias baseadas em RNA e muitas outras estão sendo avaliadas em programas pré-clínicos¹. Devido à suscetibilidade dessas biomoléculas à degradação e instabilidade no soro, sistemas de administração apropriados devem ser desenhados. Embora a maioria dos sistemas de entrega já aprovados ou em ensaios clínicos sejam baseados na liberação passiva de drogas⁸, tem havido intensa pesquisa no desenvolvimento de nanoformulações responsivas a estímulos⁹ para entrega controlada de biomoléculas. No meu seminário, apresentarei a investigação que temos feito nos últimos anos na preparação de sistemas avançados de liberação de medicamentos. Irei destacar aspetos onde a modelação matemática pode nos ajudar a acelerar a descoberta de novos sistemas de liberação para internalização celular eficiente, tráfego intracelular e escape do compartimento endolisossomal, mas também para atingir tecidos e órgãos específicos quando entregues na corrente sanguínea.

1. *Nat Biotechnol*, 2017, **35**, 181.
2. B. Leader, Q. J. Baca and D. E. Golan, *Nat Rev Drug Discov*, 2008, **7**, 21-39.
3. E. G. Rosenbaugh, J. Roat, L. Gao, R.-F. Yang, D. S. Manickam, J.-X. Yin, H. D. Schultz, T. K. Bronich, E. V. Batrakova, A. V. Kabanov, I. H. Zucker and M. C. Zimmerman, *Biomaterials*, 2010, **31**, 5218-5226.
4. M. Wang, K. Alberti, S. Sun, C. L. Arellano and Q. Xu, *Angewandte Chemie*, 2014, **126**, 2937-2942.
5. C. F. Pereira, B. Chang, J. Qiu, X. Niu, D. Papatsenko, C. E. Hendry, N. R. Clark, A. Nomura-Kitabayashi, J. C. Kovacic, A. Ma'ayan, C. Schaniel, I. R. Lemischka and K. Moore, *Cell Stem Cell*, 2013, **13**, 205-218.
6. A. Naing, G. Lopez-Berestein, S. Fu, A. M. Tsimberidou, S. Pant, S. A. Piha-Paul, F. Janku, D. S. Hong, S. Sulovic, X. Meng, A. A. Jazaeri, C. S. Ng, D. D. Karp, V. Subbiah, F. Meric-Bernstam, R. Mitra, S. Wu, A. Sood and R. L. Coleman, *Journal of Clinical Oncology*, 2017, **35**, TPS2604-TPS2604.
7. T. S. Zimmermann, V. Karsten, A. Chan, J. Chiesa, M. Boyce, B. R. Bettencourt, R. Hutabarat, S. Nochur, A. Vaishnav and J. Gollob, *Molecular Therapy*, 2017, **25**, 71-78.
8. D. Bobo, K. J. Robinson, J. Islam, K. J. Thurecht and S. R. Corrie, *Pharmaceutical Research*, 2016, **33**, 2373-2387.
9. S. Mura, J. Nicolas and P. Couvreur, *Nat Mater*, 2013, **12**, 991-1003.

CV: Lino Silva Ferreira é doutorado em Biotecnologia pela Universidade de Coimbra (Portugal). Fez pós-doutoramento no INEB e no MIT (EUA) nas áreas de células estaminais e nanotecnologias. Ingressou no Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNC, Universidade de Coimbra) em 2008 e foi um dos coordenadores do Programa MIT-Portugal, área de bioengenharia, de 2007 a 2017. É diretor do grupo de Terapias avançadas no CNC, coordenador do CoLab4Ageing, e fundador da empresa de biotecnologia Matera. Em 2012 foi galardoado com um prestigiado projeto do European Research Council e em 2016 uma posição ERA Chair na Universidade de Coimbra. O seu grupo de investigação tem interesse no desenvolvimento de modelos de tecido a partir de células estaminais e no uso de plataformas de nanomedicina para controlar a atividade celular.