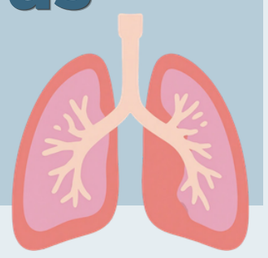
Linfangioleiomiomatose como modelo de terapias avançadas e sistemas de veiculação em doenças raras

Íris Benavente[1], José Martins[1], Daniela Melo[1], Ana I. Fernandes[2]

[1] MSc in Pharmaceutical Sciences, Instituto Universitário Egas Moniz, Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal
[2] Egas Moniz Center for Interdisciplinary Research (CiiEM); Egas Moniz School of Health & Science, Campus Universitário, Quinta da Granja, 2829-511 Caparica, Almada, Portugal



INTRODUÇÃO

A compreensão molecular das **doenças raras** tem impulsionado o desenvolvimento de **estratégias terapêuticas inovadoras** e altamente **direcionadas**, incluindo **terapias génicas**, terapias baseadas em **RNA** e sistemas avançados de **veiculação de fármacos**, concebidos para aumentar a eficácia terapêutica e reduzir efeitos adversos.

A **linfangioleiomiomatose (LAM)**, doença rara associada a mutações nos genes **TSC1/TSC2** e à ativação desregulada da **via mTOR**, destaca-se como um modelo promissor para a aplicação destas abordagens terapêuticas.



OBJETIVOS

- Analisar o papel dos sistemas de **veiculação** e **vetorização** no desenvolvimento de terapias avançadas utilizando a **linfangioleiomiomatose (LAM)** como modelo de estudo;
- Contextualizar a aplicação de tecnologias de **veiculação direcionada** em doenças raras de **base molecular definida**.

BASE MOLECULAR DA LAM

- A **linfangioleiomiomatose (LAM)**, associada a mutações nos genes TSC1/TSC2, responsáveis pela regulação da via mTOR;
- A perda funcional destes genes conduz à hiperativação desta via, promovendo proliferação celular desregulada e sobrevivência anómala das células LAM.

CONSEQUÊNCIAS CELULARES:

- ↑ proliferação celular;
- ↑ sobrevivência das células LAM;
- Crescimento anómalo de células musculares lisas

CONSEQUÊNCIAS PULMONARES:

- Destruição progressiva do parênquima pulmonar;
- Formação de quistos pulmonares;
- Compromisso da função respiratória.

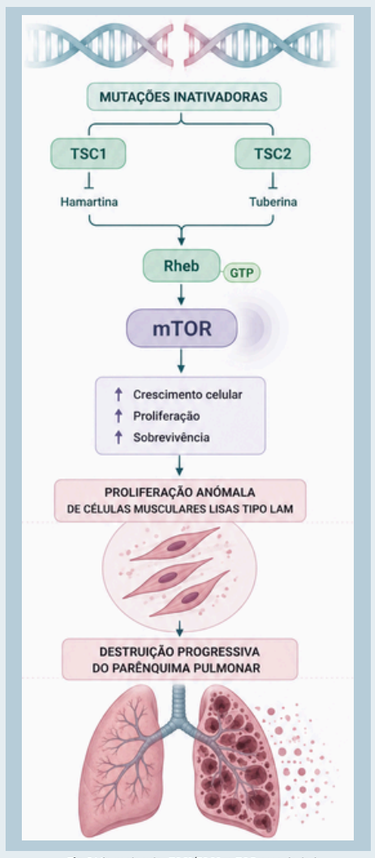


Fig. 1 Via molecular TSC1/TSC2-mTOR associada à LAM. Imagem gerada por IA.

SISTEMAS DE VEICULAÇÃO EM STA

A base molecular da **LAM** torna esta doença um modelo promissor para a aplicação de sistemas avançados de veiculação direcionada.

NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS (LNP):

- Veiculação de **mRNA** e **siRNA**;
- Proteção contra degradação;
- Libertação intracelular eficiente;
- Potencial modulação da via **mTOR** na LAM.

SISTEMAS POLIMÉRICOS:

- Polímeros biodegradáveis e biocompatíveis;
- Veiculação controlada de fármacos;
- Possibilidade de targeting pulmonar;
- Redução de efeitos sistémicos.

VETORES VIRAIS:

- Elevada eficiência de veiculação genética;
- Aplicação em terapias génicas;
- Potencial correção de alterações em **TSC1/TSC2**;
- Limitações: imunogenicidade e segurança.

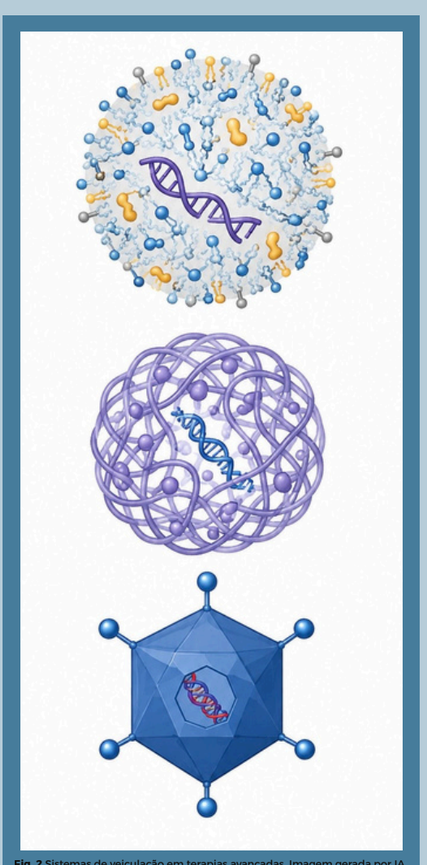


Fig. 2 Sistemas de veiculação em terapias avançadas. Imagem gerada por IA.

VEICULAÇÃO DE RNA

As terapias baseadas em RNA, incluindo **mRNA** e **siRNA**, têm emergido como abordagens promissoras para modulação de vias celulares específicas.

A sua eficácia depende fortemente de sistemas de veiculação adequados, capazes de garantir **estabilidade**, **evitar degradação** e promover **veiculação intracelular** eficiente.

No contexto da LAM, estas estratégias podem ser utilizadas para modular a via **mTOR** ou corrigir alterações associadas às mutações **TSC**.

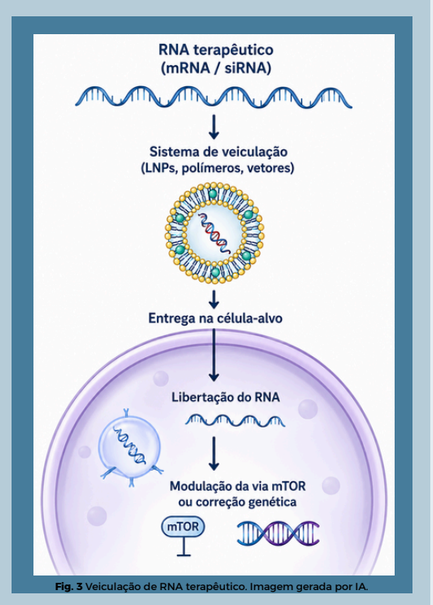


Fig. 3 Veiculação de RNA terapêutico. Imagem gerada por IA.

VETORIZAÇÃO

Os sistemas de veiculação direcionada permitem aumentar a especificidade terapêutica, reduzindo efeitos sistémicos e melhorando a eficácia.

ESTRATÉGIAS:

✔️ **Vetorização ativa** por funcionalização de nanopartículas com ligandos específicos (anticorpos, péptidos, aptâmeros).

✔️ **Vetorização passiva** baseado em características do tecido (EPR, pH, enzimas).

✔️ **Libertação controlada** dependente do **microambiente** (pH, redox, enzimas).

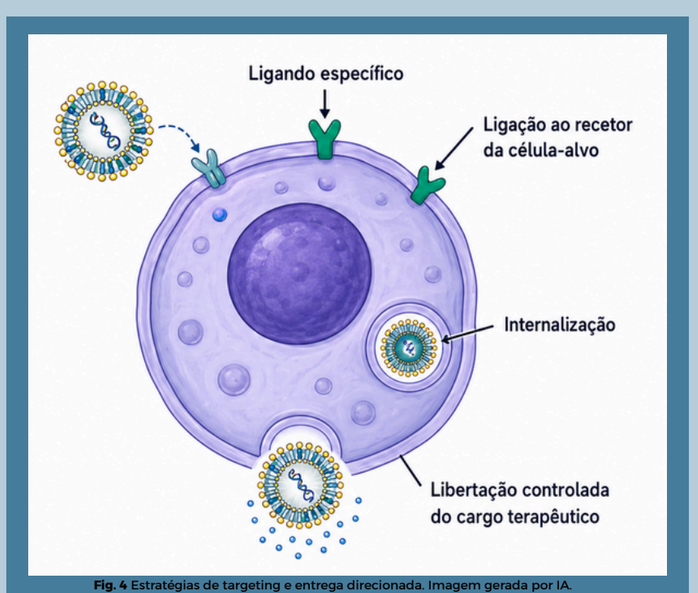


Fig. 4 Estratégias de targeting e entrega direcionada. Imagem gerada por IA.

DESAFIOS E LIMITAÇÕES

- Biodistribuição ainda pouco controlada;
- Barreiras biológicas à veiculação (muco, endossomas, barreira hemato-tissular);
- Possível imunogenicidade e toxicidade;
- Escalabilidade e reprodutibilidade na produção;
- Dificuldades na translação clínica e nos requisitos regulamentares.

A otimização destes sistemas continua a ser um dos principais focos da investigação.

PERSPETIVAS FUTURAS

- Nanopartículas inteligentes e multifuncionais com maior precisão e eficiência;
- Medicina personalizada baseada em perfis moleculares;
- Novas fronteiras: edição genética (CRISPR), terapias combinadas e sistemas de veiculação responsivos;
- Potencial para transformar o tratamento de doenças raras, melhorando qualidade de vida e prognóstico.

A LAM surge como um modelo útil para testar e validar estas abordagens inovadoras.

CONCLUSÃO

- A **LAM** é um modelo promissor para o estudo de terapias avançadas;
- Sistemas de veiculação aumentam eficácia e especificidade terapêutica;
- Terapias baseadas em RNA apresentam elevado potencial translacional;
- A otimização dos sistemas de veiculação será essencial para aplicação clínica

REFERÊNCIAS

Kulkarni, J. A., et al. Lipid nanoparticle technology for clinical translation of siRNA therapeutics. Nature Nanotechnology, 16, 630–643 (2021).

Hou, X., et al. RNA therapeutics and RNA delivery systems. Nature Reviews Materials, 6, 107–120 (2021).

Shi, J., et al. Targeted drug delivery in cancer therapy and its implications in nanomedicine. Nature Reviews Drug Discovery, 16, 15–34 (2017).

Produzido no âmbito da UC Sistemas Terapêuticos Avançados | MICF| 4º ano | 2025-2026