

## NANOBIOTECNOLOGIA E CÂNCER: APLICAÇÕES, AVANÇOS E PERSPECTIVAS.

Yorran Hardman Araújo Montenegro<sup>1</sup>, Geilza Carla de Lima Silva<sup>2</sup>, Rosalina Coelho Jácome<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: yorran\_montenegro@icloud.com*

<sup>2</sup>*Mestranda em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza\_55@yahoo.com.br*

<sup>3</sup>*Mestre em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: rosalina\_coelho@hotmail.com*

**RESUMO:** O câncer é uma doença complexa e heterogênea, resultado da combinação de alterações genéticas e epigenéticas. Como consequência, há uma deficiência no tratamento, tendo em vista que, as terapias utilizadas atualmente afetam além das células neoplásicas, as células normais. Nesse contexto, a nanomedicina tem ganhado espaço na área de tratamento oncológico, visando o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais específicas e eficazes. Nessa perspectiva, esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática sobre os principais avanços da nanobiotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer. A busca dos artigos foi realizada durante o período de 02 a 27 de março de 2016, nas bases de dados SCIENCE DIRECT e NCBI, por meio de combinações de palavras-chave. Como critérios, optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês, português e francês, com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2010 até a atualidade. Como resultado, foram encontrados estudos que desenvolveram sistemas nanotecnológicos para a veiculação de fármacos já estabelecidos, visando melhorar as propriedades terapêuticas dos mesmos. Bem como, a utilização de material genético (DNA e RNA), por meio dos mais variados vetores, os quais têm contribuído para o crescimento da terapia gênica. Espera-se que, com o auxílio dos produtos nanobiotecnológicos, a qualidade de vida dos portadores de câncer possa ser melhorada.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer, Nanobiotecnologia, Nanofármacos, Terapia Gênica.

### 1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença heterogênea e resultado da específica combinação de aberrações genéticas somáticas e epigenéticas dentro de um tumor, no contexto das variantes germinativas presentes no mesmo paciente (LIPINSKI et al., 2016).

Hoje, a complexidade para um maior entendimento do câncer, reflete-se através da insuficiência dos atuais meios de diagnóstico e prognóstico. Sua alta complexidade traz

dificuldades até mesmo aos agentes terapêuticos citotóxicos atuais, que muitas vezes não são dotados da capacidade de diferenciar seu alvo (células tumorais) de células normais, particularmente, as células de rápido crescimento, e isto, explica a maior parte dos efeitos colaterais gerados pela quimioterapia (náuseas, perda de cabelo, susceptibilidade maior às infecções) (TOKATLIAN; SEGURA, 2010).

Diante dessa problemática, a nanobiotecnologia aplicada à terapia oncológica tem, gradualmente, ganhado espaço na condução evolutiva de detecção, diagnóstico e tratamento do câncer.

A nanobiotecnologia é o ramo da nanotecnologia que funde a ciência dos materiais com as ciências biológicas, proporcionando o desenvolvimento de produtos que envolvem a compreensão dos fenômenos biológicos e as propriedades físico-químicas das biomoléculas (FARIATISCHER; TISCHER, 2012).

A nanomedicina utiliza o conhecimento e compreensão acerca dos processos fisiopatológicos para aplicação das ferramentas nanobiotecnológicas, visando à otimização do diagnóstico, da prevenção e do tratamento de determinadas patologias. Assim, manipula a matéria de modo a obter nanoestruturas de tamanho compatível com o de biomoléculas, para interação com células humanas, permitindo um maior poder de alcance de agentes terapêuticos (GOLDBERG et al., 2013).

A terapia gênica surge em um âmbito focalizado pela inibição e expressão de genes específicos, reparando-os, regulando-os e substituindo-os em um organismo, apresentando vantagens quanto aos nanofármacos (VICENTINI et al., 2013).

Os denominados nanofármacos são obtidos através do desenvolvimento de sistemas manométricos, capazes de, como uma gaiola química, armazenar em seu interior a molécula de uma droga ou o princípio ativo de um medicamento, de modo que venham a funcionar como vetores, melhorando o transporte pelo organismo e controlando a liberação do composto específico através da sua dissolução em tecidos-alvo específicos (ALI et al., 2011).

Expectativas futuras para o desenvolvimento de nanofármacos almejam a diminuição de efeitos secundários e indesejados, bem como um aumento da eficácia do fármaco em seus aspectos de atuação seletiva (RICO, 2013).

Desse modo, esse trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sistemática, através de um levantamento bibliográfico, sobre os principais avanços da nanobiotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer.

## 2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica sistemática é uma forma de pesquisa, que utiliza a literatura como fontes de dados sobre um determinado tema, sendo útil para a integração de informações em um conjunto de estudos realizados separadamente, que podem

apresentar resultados conflitante e\ou coincidentes para auxílio de investigações futuras (SAMPAIO; MANCINI, 2007).

A pesquisa dos artigos foi realizada durante o período de 02 a 27 de março de 2016, buscando responder à seguinte pergunta condutora: quais os principais avanços e conquistas da nanobiotecnologia para o tratamento do câncer?

As bases de dados utilizadas na presente revisão sistemática foram: SCIENCE DIRECT e NCBI, sendo esta escolha justificada pelo grande número de periódicos encontrados nas mesmas, na área de biologia celular, molecular e nanotecnologia.

Para a busca dos artigos, foram utilizadas algumas combinações de palavras-chave, sendo estas: “*Cancer Therapy*”, “*Cancer Biomarkers*”, “*Gene Therapy*”, “*Drug Delivery Systems*”, “*Small Interference RNAs*”, “*MicroRNAs*”, “*Cancer Therapeutics Targetings*”.

Nesse contexto, optou-se por selecionar trabalhos nos idiomas inglês, português e francês, com delineamento experimental e resultados satisfatórios, publicados entre 2010 até a atualidade, garantindo assim um levantamento bibliográfico atualizado.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Terapia Gênica

Os genes são os responsáveis por grande parte das doenças humanas, através da ausência ou excesso de codificação de determinadas proteínas, codificações equivocadas de proteínas anormais, deixando o organismo suscetível aos agentes ambientais externos (VICENTINI et al., 2013).

A terapia gênica contra o câncer é um tratamento baseado na transferência de genes terapêuticos (transferência de moléculas de DNA e RNA) nas células cancerígenas, para tornar o crescimento lento ou cessar a progressão da malignidade (KARJOO et al., 2016; VICENTINI et al., 2013). Assim, a terapia gênica pode interferir nessas mudanças de expressão, através de sequências *anti-sense* e ribozimas, que modulam a expressão dos genes selecionados e suprimem o comportamento maligno de células cancerígenas (BRANNON-PEPPAS; BLANCHETTE, 2012).

Apesar das grandes vantagens da terapia gênica, as sequências de DNA e RNA usadas para tal, apresenta algumas limitações, tais como: (1) baixa taxa de transfecção celular, (2) rápida degradação enzimática, e conseqüentemente, curto tempo de meia-vida, (3) biodisponibilidade insuficiente. Sendo assim, o grande desafio é o desenvolvimento de vetores clinicamente adequados, seguros e efetivos para otimizar a entrega dessas

moléculas no organismo (VICENTINI et al., 2013).

Assim, há necessidade de um carreador que facilite a entrada do DNA nas células vivas. Esse veículo é denominado “vetor”. Há três classes principais de vetores atualmente em desenvolvimento: plasmídeos, vetores virais e vetores nanoestruturados.

Os plasmídeos são sequências de DNA relativamente simples, porém, eficazes para expressão de genes, nas quais é possível inserir um gene terapêutico por técnicas de DNA recombinante. No entanto, para a introdução de plasmídeos, é preciso fragilizar a membrana celular (LINDEN, 2010).

Desse modo, Gebremedhin et al. (2014) utilizaram plasmídeos codificantes no vírus da herpes para quinase, através dos vetores de fácil monitoramento: metafecteno e FuGENE HD, seguidos por tratamento com ganciclovir (adjuvante) para terapia de gene suicida para carcinoma de células escamosas orais.

Os vetores virais, por sua vez, tem a capacidade natural de penetração nas células, bem como, a ocorrência mais facilitada de depósito de material genético, mostrando-se mais eficiente quando comparado aos vetores não-virais. Contudo, a utilização de sistemas virais apresentam algumas limitações, sendo a principal delas, os possíveis erros na manipulação e administração de vírus

(GRIMM; KAY, 2007). Assim, faz-se necessário achar o gradiente de concentração entre a administração do vírus e sua potencialidade no organismo (SMADJA et al., 2013).

Como exemplo de sua grande eficácia, a utilização de adenovírus para a terapia gênica está sendo amplamente explorada pelos novos recursos hoje empregados. A utilização de Ad5/3-D24-GMCSF (*Serotype 5/3 chimeric oncolytic adenovirus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) por Koski et al. (2010), demonstrou a eficácia do adenovírus em promover a morte de células de câncer de mama, pulmão, rim e pâncreas, recrutando células *Natural Killer*, bem como, Linfócitos-T citotóxicos. A ação do Ad5 também foi observada agindo contra células do câncer de próstata, utilizando o Ad5/3-mda-7 (DASH et al., 2010).

Por fim, os vetores nanoestruturados utilizam polímeros para a formação de sistemas capazes de proteger as sequências de ácidos nucleicos das condições desfavoráveis do meio extracelular e de liberá-las no local e/ou momento desejado. Esses vetores podem ser enriquecidos com moléculas que ajudem a especificar em que tipos de células o conteúdo poderá penetrar (COSTANZI-STRAUSS; STRAUSS, 2015; LINDEN, 2010).

Chang et al. (2011) desenvolveram nanopartículas poliméricas para o

carreamento de RNAi para o gene Mcl-1 em linhagens de células KB de carcinoma epitelial humano. O nanossistema aumentou a atividade antitumoral *in vitro*, reduzindo a viabilidade das células tumorais em aproximadamente 81%.

Nessa perspectiva, com o avançar das pesquisas na cancerologia, novos alvos terapêuticos foram sendo descobertos, gradativamente, e novas estratégias terapêuticas foram sendo delineadas. Assim, a terapia gênica pôde fazer uso de diferentes tipos de moléculas, tais como as sequências de DNA, os RNAs de interferência e os MicroRNAs.

### 3.1.1. Sequências de DNA

A reparação aos danos no DNA é um processo complexo que depende de vias particulares para cada tipo específico de dano. A terapia mediada por DNA demonstra um grande potencial anticâncer, visto que, contribui para a estabilidade genética, reparando mutações em genes que codificam proteínas responsáveis pela instabilidade genética e evitam o consequente desenvolvimento de tumores (GAVANDE, 2016).

Kuo et al. (2015) desenvolveram um adenovírus recombinante para carrear sequências de DNA de domínios do gene do

plasminogênio humano. O estudo demonstrou uma forte inibição de metástase pulmonar no modelo de melanoma B16F10 em ratos.

O fator de crescimento derivado de epitélio pigmentado (PEDF, *Pigment Epithelium-derived Factor*) é um inibidor muito potente da angiogênese. Sendo assim, a entrega intratumoral da sequência gênica de PEDF através de um adenovírus em um modelo de carcinoma pulmonar de Lewis (LCC) em ratos, conduziu a uma redução de 58% no tamanho tumoral, reduziu a densidade de microvasos e aumentou a necrose de células tumorais (HE et al., 2012).

A endostatina e angiostatina são inibidores endógenos da angiogênese, que impedem fatores pró-angiogênicos de interagir com as células endoteliais. A entrega intratumoral de sequências gênicas da endostatina, por meio de um adenovírus em modelo de câncer de bexiga em ratos, produziu uma redução de 40% no volume do tumor e uma redução de 60% na angiogênese tumoral, bem como, o aumento da apoptose de células tumorais (PAN et al., 2011).

Chang et al. (2010) estudaram a entrega de IL-15, uma citocina capaz de estimular a resposta imune ao induzir a proliferação e a ativação das células NK e células T, por meio de um adenovírus em um modelo Hepatocarcinoma Celular (HCC) metastático em ratos, que levou a uma

redução de 82% da metástase tumoral, além de uma maior sobrevida média de 41% sem toxicidade hepática aparente observado.

Embora resultados satisfatórios tenham sido gerados utilizando sequências de DNA, atualmente, as técnicas que utilizam essa molécula tem sofrido um desfalque, especialmente, pelos resultados promissores crescentes utilizando as moléculas de RNA.

### 3.1.2. Interferência por RNA

A interferência por RNA (RNAi) tem se consolidado como sucesso terapêutico, contribuindo para a compreensão sobre a dinâmica das neoplasias, trazendo consigo, grandes promessas para as terapias anticâncer, particularmente, terapias personalizadas (WANG, 2010).

Para a RNAi, há a ação de duas ferramentas diferentes. Uma delas são os microRNAs, denominado repressão traducional, em que o pareamento incompleto leva à interrupção da tradução. A segunda ferramenta, são os *small interference RNAs* (siRNA), onde a molécula de RNA é perfeitamente ou quase perfeitamente complementar ao RNAm alvo, provocando a degradação do mesmo. A ação dessas ferramentas pode ser observada a partir de seus avanços em testes clínicos (FRANÇA et al., 2010).

#### 3.1.2.1. *Small Interference RNAs* (siRNAs)

A geração dos siRNAs ocorre com a introdução celular exógena de um fragmento na forma de dsRNA (*double strand RNA*), que será clivado no interior celular pela enzima Dicer (família RNase III), em um processo dependente de ATP, em siRNAs de aproximadamente 21-23 bases. Após a geração dessas moléculas, estas são incorporadas a proteínas celulares formando um complexo multimérico chamado RISC (*RNA Induced Silencing Complex*) (PEER; LIEBERMAN, 2011).

No complexo RISC, há uma proteína denominada Argonata 2 que, por sua vez, seleciona a fita do siRNA que será incorporada ao complexo e apresenta atividade de endonuclease dirigida contra a fita de RNAm alvo. A fita *sense* é eliminada e a fita *antisense* guia o complexo até o RNAm alvo (VICENTINI et al., 2013).

Como a sequência de bases nas moléculas de siRNA é perfeitamente complementar à sequência de bases nas moléculas do RNAm alvo, o complexo RISC cliva o referido RNAm, degradando-o. O complexo enzimático provoca hidrólise e degradação da molécula inibindo a expressão do gene específico (ZHOU et al., 2012).

Estudos em modelo de câncer de bexiga em ratos, utilizaram a ação do RNAi para silenciar a survivina e PLK1-RNA<sub>m</sub> (RNA mensageiro da *Polo-Like Kinase 1*), mostrando o potencial terapêutico através da apoptose de células cancerígenas (SETH et al., 2011).

Em duas linhagens de células de câncer de ovário (SKOV3 e HEY), Lin et al. (2012) observaram que a expressão de NOB1 foi diminuída por um sistema de entrega com RNAi, mediando a regulação negativa da expressão de NOB1, reduzindo a capacidade proliferativa e formação de colônia cancerígenas.

Chen (2010), relatou que, em câncer pancreático, a supressão de EZH2 (*Enhancer of Zeste Homologue 2*) por RNAi, causou inibição significativa de células tumorais *in vitro*. No entanto, na fase de testes clínicos, houve carcinogênese, demonstrando limitações ainda não superadas.

Além disso, Zhao et al. (2010) observaram que ao silenciar o PDGF-D (*Platelet derived growth factor D*) usando o RNAi, houve uma redução na proliferação e nas invasões potenciais de células de câncer gástrico.

### 3.1.2.2. microRNAs

Os microRNAs propiciam uma nova oportunidade para o tratamento do câncer, baseando-se em um conceito relativamente simplificado: a introdução de microRNA em células cancerosas reativa, vias celulares que impulsionam uma resposta terapêutica eficaz (BADER et al., 2010).

A produção de miRNAs ocorre através da transcrição de genes endógenos pela RNA polimerase II em um microRNA primário (pri-miRNA), que então é clivado por um complexo proteico formado pela enzima Droscha (membro da família RNase III) e pela proteína DGCR8 (*DiGeorge Syndrome Critical Region 8 protein*) resultando no micro-RNA precursor (pré-miRNA), de aproximadamente 70 pares de bases, com uma região dupla fita e uma alça fita simples, formando uma estrutura denominada *hairpin* (FRANÇA et al., 2010).

O pré-miRNA é exportado para o citoplasma celular pela exportina-5 e, nessa região é clivado pela enzima Dicer, gerando um miRNA com cerca de 22 nucleotídeos. Da mesma forma que o ocorrido no siRNA, há a formação do complexo RISC e, dependendo da complementariedade das bases entre o miRNA e o RNA<sub>m</sub>, este pode ser degradado ou ter a sua tradução apenas bloqueada (VICENTINI et al., 2013).

Bader et al. (2010) formularam uma terapia sintetizando quimicamente o

microRNA-34a que bloqueou o crescimento de tumores de câncer de pulmão em camundongos, demonstrando eficácia quando administrada localmente ou sistemicamente.

Kim et al. (2011) determinaram a potencialidade terapêutica do microRNA-145 contra o câncer de mama, encontrando uma correlação inversamente proporcional entre a expressão do microRNA-145 e seus genes alvo, concluindo-se em testes *in vivo* e *in vitro* que a aplicação do mesmo suprimiu o crescimento celular.

Liu et al. (2011) constataram que microRNA-34a inibiu a metástase de células do câncer de próstata e gerou uma sobrevivência prolongada nos ratos portadores da patologia, demonstrando seu poder terapêutico para esse tipo de câncer.

Zhang et al. (2012) investigaram o significado clínico do microRNA-542-3p (miRNA-542-3p) e do gene alvo da survivina no câncer de bexiga humano, onde destacaram que a expressão do gene da survivina desempenha papel crucial na progressão agressiva do câncer, destacando que o miRNA-542-3p pode funcionar como um supressor tumoral, inibindo a proliferação de células cancerosas.

A terapia gênica tem resultado em avanços significativos na terapêutica do câncer. No entanto, outras tecnologias têm galgado rumos promissores para o tratamento

dessa patologia. Dentre elas, podemos destacar a encapsulação de fármacos anticâncer convencionais para melhorar as propriedades terapêuticas.

### **3.2. Novos Sistemas de Liberação de Fármacos (*New Delivery Drugs*)**

Na terapia, as drogas anticâncer podem atuar através de três mecanismos: (1) Danos ao DNA, (2) inibição da síntese de novas cadeias de DNA e (3) bloqueio da mitose ou da separação da célula original em duas novas células. Entretanto, essas drogas apresentam algumas limitações, tais como solubilidade, direcionamento ao alvo, dentre outras (JEETAH et al., 2014).

A utilização de sistemas nanoestruturados podem melhorar algumas propriedades terapêuticas das drogas. Dentre estas, pode-se destacar: (1) o melhoramento da solubilidade; (2) proteção contra a biodegradação e/ou excreção; (3) melhoramento da penetração e direcionamento da droga; (4) liberação da sua carga útil sobre estímulos sensíveis, por exemplo, o pH; (5) diminuição da resistência de tumores contra as drogas anticâncer (WICKI et al., 2015).

Estes sistemas têm de satisfazer alguns requisitos básicos para se qualificar como portadores adequados, como apresentar



tamanho pequeno (<150 nm); área de superfície relativamente grande; baixa concentração crítica (ordem 10,5-10,6) e alta estabilidade física (JEETAH et al., 2014).

Dentre os nanossistemas estudados atualmente, destacam-se os nanocarreadores poliméricos (nanopartículas e micelas poliméricas), nanocarreadores lipídicos (microemulsões e lipossomas), nanotubos, nanopartículas inorgânicas (sílica e metal), conjugados (polímeros e anticorpos) e nanopartículas virais.

Desale et al. (2013) desenvolveram uma micela polimérica biodegradável para veiculação de cisplatina e paclitaxel no tratamento do câncer de ovário. A formulação exibiu citotoxicidade sinérgica contra as células cancerosas e exerceram uma atividade antitumoral superior em comparação com os fármacos livres.

Razzazan et al. (2016) formularam um nanotubo de carbono para veiculação de gencitabina, um agente anticâncer amplamente utilizado no tratamento de câncer de pulmão e pâncreas. Em um modelo de carcinoma pulmonar e pancreático humano, ensaios de citotoxicidade (MTT) demonstraram que a formulação foi mais citotóxica se comparada ao fármaco livre, apresentando uma maior eficácia na supressão do crescimento do tumor.

Zhou et al. (2015) desenvolveram uma nanopartícula polimérica pH-sensível para carrear a Herceptina, que se liga especificamente ao antígeno HER2, superexpresso em alguns tipos de câncer de mama. Os experimentos demonstraram que mudanças no pH controlaram a liberação do agente terapêutico. Os testes *in vitro* em linhagens celulares de câncer de mama humano (MCF-7 e SK-BR-3), mostraram um aumento significativo para a absorção de nanopartícula, promovendo um maior efeito terapêutico.

Os polímeros conjugados apresentam propriedades de troca iônica, sendo considerados materiais promissores para uso como reservatórios de fármacos. Krukiewicz et al. (2015) utilizaram conjugados poliméricos compostos de PEDOT (Poli-3,4-etilenodioxitiofeno) para carrear o ácido oleanólico, um composto com propriedades anticâncer. Este procedimento produziu um aumento de 52% na capacidade de armazenamento do óleo.

Nayak et al. (2016) produziram uma nanopartícula de prata para encapsular as vitaminas C e E, substâncias que não sintetizadas no nosso corpo, e quando encapsuladas, apresenta potencial anticâncer. As nanoformulações apresentaram uma alta eficiência de encapsulação (76%), uma maior

atividade antioxidante e antitumoral em células de câncer da mama (MCF-7).

Nessa perspectiva, os sistemas nanoestruturados visam à otimização do potencial terapêutico de fármacos já estabelecidos no tratamento anticâncer, ou de substâncias novas com potencial antitumoral a ser explorado.

#### 4. CONCLUSÕES

Atualmente, nota-se que os avanços na área da nanobiotecnologia são promissores para o tratamento dos mais variados tipos de câncer. Espera-se que mais pesquisas possam ser realizadas com o objetivo de elucidar as possíveis lacunas científicas geradas, e otimizar os sistemas já existentes, visando uma aplicabilidade mais efetiva para a população. Desse modo, com o auxílio dos produtos nanobiotecnológicos a qualidade de vida dos portadores de câncer poderá ser melhorada.

#### 5. REFERÊNCIAS

- ALI et al. Advances in Nano Drugs for Cancer Chemotherapy. **Current Cancer Drug Targets**, India, v. 11, n. 2, p. 135-146, 2011.
- BADER et al. Developing therapeutic microRNAs for cancer. **Gene Therapy**, USA, v. 18, n. 12, p.1121-1126, 2011.
- BADER et al. MiR-34 – a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. **Frontiers in Genetics**, USA, v. 3, p.1-9, 2012.
- BRANNON-PEPPAS, L.; BLANCHETTE, O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, USA, v. 64, p.206-212, 2012.
- CHANG et al. Cationic drug-derived nanoparticles for multifunctional delivery of anticancer siRNA. **Biomaterials**, Korea, v. 32, n. 36, p. 9785-9795, 2011.
- CHANG et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with adeno-associated virus encoding interleukin-15 superagonist. **Human Gene Therapy**, Taiwan, v. 21, n. 5, p. 611–621, 2010.
- CHEN et al. Cyclin-dependent kinases regulate epigenetic gene silencing through phosphorylation of EZH2. **Nature Cell Biology**, USA, v. 12, n. 11, p.1108-1114, 2010.
- COSTANZI-STRAUSS, E.; STRAUSS, B. E. Perspectivas da terapia gênica. **Revista Médica**, São Paulo, v. 4, n. 94, p.211-222, 2015.
- DASH et al. Enhanced delivery of mda-7/IL-24 using a serotype chimeric adenovirus (Ad.5/3) improves therapeutic efficacy in low CAR prostate cancer cells. **Cancer Gene Therapy**, USA, v. 17, n. 7, p.447-456, 12 fev. 2010.
- DESALE et al. Biodegradable hybrid polymer micelles for combination drug therapy in ovarian cancer. **Journal of Controlled Release**, USA, v. 171, n. 3, p. 339–348, 2013.
- FARIA-TISCHER, P. C. S.; TISCHER, C. A. Nanobiotecnologia: plataforma tecnológica para biomateriais e aplicação biológica de nanoestruturas. **Biochemistry And**

**Biotechnology Reports**, Brasil, v. 1, n. 1, p.32-53, 20 jun. 2012.

FRANÇA et al. Interferência por RNA: Uma nova alternativa para terapia nas doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Brasil, v. 6, n. 50, p.695-709, 2010.

GAVANDE et al. DNA repair targeted therapy: The past or future of cancer treatment?. **Pharmacology & Therapeutics**, USA, v. 160, p.65-83, 2016.

GEBREMEDHIN et al. Gene delivery to carcinoma cells via novel non-viral vectors: Nanoparticle tracking analysis and suicide gene therapy. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, USA, v. 60, p.72-79, 2014.

GOLDBERG et al. Biotargeted nanomedicines for cancer: six tenets before you begin. **Nanomedicine (Lond)**, USA, v. 8, n. 2, p. 299-308, 2013.

GRIMM, D.; KAY, M. A. Therapeutic application of RNAi: is mRNA targeting finally ready for prime time? **Journal Of Clinical Investigation**, USA, v. 117, n. 12, p.3633-3641, 3 dez. 2007.

HE et al. AAV-mediated gene transfer of human pigment epithelium-derived factor inhibits Lewis lung carcinoma growth in mice. **Oncology Reports**, China, v. 27, n. 4, p. 1142–1148, 2012.

JEETAH et al. Polymeric nanomicelles for sustained delivery of anti-cancer drugs. **Mutation Research**, Mauritius, v. 768, p. 47-59, 2014.

KARJOO et al. Progress and problems with the use of suicide genes for targeted cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, USA, v. 99, p. 113–128, 2016.

KIM et al. Development of microRNA-145 for therapeutic application in breast cancer. **Journal Of Controlled Release**, Korea, v. 155, n. 3, p.427-434, 2011.

KOSKI et al. Treatment of Cancer Patients With a Serotype 5/3 Chimeric Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF. **Molecular Therapy**, Finland, v. 18, n. 10, p.1874-1884, 2010.

KUO et al. Development of Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 2/8 Carrying Kringle Domains of Human Plasminogen for Sustained Expression and Cancer Therapy. **Human Gene Therapy**, Taiwan, v. 26, n. 9, p. 603-13, 2015.

LIN et al. RNAi-mediated downregulation of NOB1 suppresses the growth and colony-formation ability of human ovarian cancer cells. **Medical Oncology**, China, v. 29, n. 1, p.311-317, 2012.

LINDEN, R. Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será. **Estudos Avançados**, Brasil, v. 24, n. 70, p.31-69, 2010.

LIPINSKI et al. Cancer Evolution and the Limits of Predictability in Precision Cancer Medicine. **Trends In Cancer**, UK, v. 2, n. 1, p.49-63, 2016.

LIU et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. **Nature Medicine**, USA, v. 17, n. 2, p.211-215, 2011.

NAYAK et al. Synergistic combination of antioxidants, silver nanoparticles and chitosan in a nanoparticle based formulation: Characterization and cytotoxic effect on MCF-7 breast cancer cell lines. **Journal of Colloid and Interface Science**, India, v. 470, p. 142–152, 2016.

PAN et al. Suppression of bladder cancer growth in mice by adeno-associated virus vector-mediated endostatin expression. **Tumor Biology**, China, v. 32, n. 2, p. 301–310, 2011.

PEER, D.; LIEBERMAN, J. Special delivery: targeted therapy with small RNAs. **Gene Therapy**, Israel, n. 12, v. 18, p. 1-7, 2011.

RAZZAZAN et al. In vivo drug delivery of gemcitabine with PEGylated single-walled carbon nanotubes. **Materials Science and Engineering C**, Iran, v. 62, p. 614–625, 2016.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, Brasil, v. 11, n. 1, p.83-89, jan. 2007.

SETH et al. RNAi-based Therapeutics Targeting Survivin and PLK1 for Treatment of Bladder Cancer. **Molecular Therapy**, USA, v. 19, n. 5, p.928-935, 2011.

SMADJA et al. Thérapie génique et cellulaire dans le traitement des pathologies ischémiques des membres inférieurs. **Transfusion Clinique Et Biologique**, France, v. 20, n. 2, p.211-220, 2013.

TOKATLIAN, T.; SEGURA, T. SiRNA applications in nanomedicine. **Wires Nanomed Nanobiotechnol**, USA, v. 2, n. 3, p.305-315, 2010.

VICENTINI et al. Delivery Systems and Local Administration Routes for Therapeutic siRNA. **Pharmaceutical Research**, Brazil, v. 30, n. 4, p. 915-931, 2013.

VICENTINI et al. Liquid crystalline phase nanodispersions enable skin delivery of siRNA. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, Brazil, v. 83, n. 1, p.16-24, 2013.

WANG et al. Delivery of siRNA Therapeutics: Barriers and Carriers. **The AAPS Journal**, USA, v. 12, n. 4, p. 492-503, 2010.

WICKI et al. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. **Journal of Controlled Release**, Switzerland, v. 200, p. 138–157, 2015.

ZHANG et al. MicroRNA-542-3p suppresses cellular proliferation of bladder cancer cells through post-transcriptionally regulating survivin. **Gene**, China, v. 579, n. 2, p.146-152, 2016.

ZHAO et al. Quantifying the uncertainties of a bottom-up emission inventory of anthropogenic atmospheric pollutants in China. **Atmospheric Chemistry And Physics**, China, v. 11, n. 5, p. 2295-2308, 2011.

ZHOU et al. Herceptin conjugated PLGAPHis-PEG pH sensitive nanoparticles for targeted and controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, USA, v. 487, n. 1-2, p. 81–90, 2015.

ZHOU et al. Deep Sequencing Analyses of DsiRNAs Reveal the Influence of 3' Terminal Overhangs on Dicing Polarity, Strand Selectivity, and RNA Editing of siRNAs. **Molecular Therapy-Nucleic Acids**, USA, v. 1, p. 1-16, 2012.